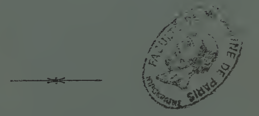
EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DOCTEUR FERNAND ARLOING



LYON
IMPRIMERIE P. LEGENDRE ET Cie
14, Rue Bellecordière, 14

1910

Concours pour l'Agrégation (1910)
(Section de Médecine générale)

EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur Fernand ARLOING

(De Lyon)



LYON
IMPRIMERIE P. LEGENDRE ET Cie
14, rue Bellecordière, 14

1910

I. — TITRES

Admissible au Concours d'Agrégation
(Section de Pathologie interne et de Médecine légale, 1903)

Externe des Hopitaux de Lyon
(Concours de 1895)

Interne des Hopitaux de Lyon
(Concours de 1897)

Docteur en Médecine
(1902)

Chef du Service des Sérums Thérapeutiques
a l'Institut Bactériologique de Lyon
(depuis 1900)

Chef des Travaux Adjoint du Laboratoire de Médecine Expérimentale et Comparée

(Service des Diagnostics bactériologiques des Hôpitaux)
(depuis 1906)

Médecin du Dispensaire Antituberculeux de Lyon

(depuis 1906)

Chef de Laboratoire de Clinique Médicale

(depuis 1907)

Récompensé par l'Académie de Médecine

(Concours du prix Fr. Joseph Audiffred, 1903)

II. — ENSEIGNEMENT

Conférences de bactériologie pratique et de diagnostic clinique (Laboratoire de Médecine expérimentale et comparée, 1906-1910).

Travaux pratiques de bactériologie (Laboratoire de Médecine expérimentale et comparée, 1906-1910).

Conférences à la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu (Service de M. le Professeur J. Teissier, 1907-1910).

III. — TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

L'agglutination du bacille de Koch par un sérum spécifique s'accompagne-t-elle d'une action bactériolytique et bactéricide ?

Société de Biologie, 29 juillet 1899.

Essais d'immunisation expérimentale contre le bacille de Lœffler et ses toxines par l'ingestion de sérum antidiphtérique (en collaboration avec M. J. NICOLAS).

Société de Biologie, 21 octobre 1899.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale, n° 1, janvier 1900.

Influence de divers milieux nutritifs sur la végétabilité et la virulence du bacille de Lœffler (en collaboration avec M. J. NICOLAS).

Société de Biologie, 23 décembre 1899.
Province Médicale, 23 décembre 1899.

Traumatisme de l'orbite gauche par coup de fourche. — Méningite à droite. — Mort.

Société de Chirurgie de Lyon, 22 mars 1900.

Influence de l'oxygène sous pression sur le bacille de Koch en cultures liquides.

Société de Biotogie, 24 mars 1900.

Action de l'air ozonisé sur le bacille de la tuberculose (en collaboration avec M. BORDIER).

Congrès pour l'avancement des Sciences, Paris, 1900, et *Archives d'Electricité Médicale*, janvier et février 1901.

Rhumatisme polyarticulaire subaigu. — Mort avec complications pleuro-pulmonaires. — Péricardite généralisée non soupçonnée.

Société des Sciences Médicales de Lyon, 14 novembre 1901.

Ectasie de la crosse aortique. Compression du récurrent et de la bronche gauche. — Mort subite par rupture dans le péricarde.

Société des Sciences Médicales de Lyon, 5 décembre 1900.

Etude cytologique sur les pleurésies diphtériques expérimentales (en collaboration avec M. le professeur J. COURMONT).

Société de Biologie, 12 janvier 1901.

Propriétés chimiotaxiques du sérum immunisant contre le charbon symptomatique et leur neutralisation par l'acide lactique.

Société dc Biologie, 8 juin 1901.

Sur les propriétés chimiotaxiques d'un sérum antituberculineux (en collaboration avec M. le Dr F. de GEBHARDT).

Société de Biologie, 8 juin 1901.

Des variations dans la rapidité de la coagulation du sang.

Société de Biologie, 22 juin 1901.

Influence du sérum antituberculineux sur la virulence du bacille de Koch.

Société de Biologie, 13 juillet 1901.

Action favorisante du sérum antituberculineux vis-à-vis de l'infection par le bacille de Koch en cultures liquides atténuées.

Société de Biologie, 2 novembre 1901.

Hémiplégie gauche complète de cause inconnue, plus marquée aux membres, moins accusée à la face. — Exagération des réflexes, trépidation épileptoïde du membre supérieur.

Société des Sciences Médicales de Lyon, 20 novembre 1901.

Action favorisante du sérum antituberculineux, introduit par la voix sanguine ou conjonctive, sur l'infection par des cultures homogènes du bacille de Koch.

Société de Biologie, 7 décembre 1901.

Influence de la Mucine sur le bacille de Lœffler et sur sa toxine.

Société des Sciences Médicales de Lyon, 4 décembre 1901.
Société de Biologie, 21 décembre 1901.

Péritonite tuberculeuse avec poussée subaiguë ayant simulé une appendicite. — Laparotomie. — Mort.

In *Thèse de Sotty*, Lyon 1901.

Action de la Mucine sur les microbes aérobies et anaérobies.

Société des Sciences Médicales de Lyon, 19 février 1902.
Société de Biologie, 15 mars 1902.

Cirrhose tuberculeuse graisseuse hypertrophique. Augmentation de volume du foie datant de quatre ans. Tuberculose pulmonaire discrète de date récente.

Société des Sciences Médicales de Lyon, 5 mars 1902.

Cytologie des pleurésies (en collaboration avec M. le professeur J. Courmont).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 7 mars 1902.

Pouvoir bactéricide et antitoxique de la mucine.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale, mars 1902.

La vaccination au lit du malade et le vaccin lyonnais (en collaboration avec M. le professeur J. Courmont).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 11 avril 1902.

Méningite aiguë au cours d'une broncho-pneumonie. Nature tuberculeuse révélée par la cytologie, la cryoscopie, le séro-diagnostic, la présence du bacille de Koch (en collaboration avec M. J. Nicolas).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 11 avril 1902.

Névralgie faciale d'origine syphilitique. — Guérison par le traitement mercuriel.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 9 mai 1902.

Rétrécissement congénital de l'isthme de l'aorte (radiographies et tracés).

Société Médicale dès Hôpitaux de Lyon, 16 mai 1902.

Pouvoir chimiotaxique de divers sérums se rattachant à la tuberculose.

Société de Biologie, 17 mai 1902.

Rapport entre l'action chimiotaxique de certains sérums antitoxiques se rapportant à la tuberculose et leur pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch.

Société de Biologie, 6 décembre 1902.

Des Ulcérations tuberculeuses de l'estomac (Etude clinique, expérimentale et anatomo-pathologique).

Thèse de Lyon, 1902. Asselin et Houzeau, éditeurs, Paris, 1903.

Résultats anatomiques éloignés de l'opération de Bottini.

Archives provinciales de Chirurgie, t. XII, n° 2, 1er février 1903.

Action exercée par l'ozone sur le bacille diphtérique et sur sa toxine (en collaboration avec M. Troude).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 3 février 1903.
Archives d'Electricité médicale, 15 février 1903.

Sur l'infection tuberculeuse du chien par les voies digestives.

Société de Biologie, 4 avril 1903.

Trois nouveaux cas d'ulcérations tuberculeuses de la caillette recueillis chez la vache.

Société des Sciences vétérinaires de Lyon, 25 octobre 1903.

Endopéricardite infectieuse chez une femme enceinte traitée par le collargol. — Guérison (en collaboration avec M. St. Bonnamour).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 27 octobre 1903.

Etude graphique de la toxicité des émulsions de bacilles de Koch et de la tuberculine sur des sujets tuberculeux.

Société de Biologie, 12 décembre 1903.

Le sérum antituberculineux exerce-t-il une influence sur la marche de la température au cours de la tuberculose expérimentale ?

Société de Biologie, 19 novembre 1904.

Influence de la splénectomie sur la marche de l'infection par les bacilles de la tuberculose en cultures homogènes.

Société de Biologie, 12 décembre 1904.

Influence de la splénectomie sur l'inoculation dans le péritoine de bacilles tuberculeux en cultures homogènes.

Société de Biologie, février 1905.

L'immunisation antituberculeuse.

Rapport présenté à la 12e Section (Sciences Médicales) du Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences, Lyon, 2-7 août 1906.

Le dispensaire antituberculeux de Lyon (en collaboration avec MM. Lesieur et André).

Congrès de l'Alliance d'hygiène sociale de Lyon, 13-16 mai 1907.

Sur la réaction cutanée à la tuberculine.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 18 juin 1907.

Sur la réaction cutanée provoquée par diverses tuberculines et par le sérum d'homme tuberculeux.

Société de Biologie, 29 juin 1907.

Sur la réaction cutanée à la tuberculine.

Société de Biologie, 27 juillet 1907.

L'ophtalmo-réaction à la tuberculine. Ses modalités. Phénomènes concomitants. Emploi de l'adrénaline au cours des symptômes congestifs de la réaction. Essai parallèle avec la séro-réaction (en collaboration avec M. F. Dumarest).

Province Médicale, nº 41, 12 octobre 1907.

Discussion sur l'ophtalmo-réaction à la tuberculine.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 12 novembre 1907.

Réaction cutanée à la tuberculine dans la tuberculose expérimentale.

Sociéte de Biologie, 23 novembre 1907.

Ophtalmo-réaction à la tuberculine au cours de la syphilis.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 3 décembre 1907.

Etude comparative sur l'ophtalmo-réaction à la tuberculine et la séro-réaction agglutinante bacillaire (en collaboration avec M. G. Debombourg).

Mémoire in *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 janvier 1908.

Sur le mécanisme de l'oculo-réaction à la tuberculine. L'oculo-réaction est-elle spécifique ?

Société de Biologie, 25 janvier 1908.

Nouvelles considérations sur le mécanisme et la valeur spécifique de l'oculo-réaction à la tuberculine.

Société de Biologie, 2 mai 1908.

Etude des propriétés humorales dans un cas de pleurésie tuberculeuse mortelle : polynucléose anormale ; séro-pronostic défavorable (en collaboration avec MM. P. Courmont et A. Cade).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 9 juin 1908.

Oculo-réaction et tuberculino-thérapie.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 23 juin 1908.

Comparaison de la cuti-réaction, de l'oculo-réaction et de la séro-réaction bacillaire dans quelques dermatoses (Lupus, psoriasis) (en collaboration avec MM. J. Nicolas et P. Gauthier).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 30 juin 1908.

Contribution expérimentale à la pathogénie de l'albuminurie prétuberculeuse (en collaboration avec M. le Professeur J. Teissier).

Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences, Clermont-Ferrand, août 1908.

Recherches expérimentales sur les troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde.

Xe Congrès Français de Médecine interne, Genève, septembre 1908.

Sur l'oculo-réaction à la tuberculine. Recherches d'ensemble présentées au VIe Congrès international de la Tuberculose, Sections I et II, Washington, 28 septembre-5 octobre 1908.

Résultats cliniques obtenus par l'emploi des corps gras chez les diabétiques.

Société de Biologie, 14 novembre 1908.

Recherches histologiques expérimentales sur la myocardite typhique (en collaboration avec MM. Rieux et de Lagoanère).

Société de Biologie, 17 décembre 1908.

Troubles cardiaques produits par la toxine typhique pure ou combinée à d'autres toxines microbiennes (en collaboration avec M. de Lagoanère).

Société de Biologie, 9 janvier 1909.

Sur les accidents aigus survenant au cours du traitement sérothérapique antituberculeux (Anaphylaxie sérique) (en collaboration avec M. F. Dumarest).

Société d'études scientifiques de la tuberculose, 11 mars 1909.

Comparaison de l'oculo-réaction et de la séro-réaction bacillaire chez les vieillards (en collaboration avec MM. P. Courmont et Bérard).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 11 mai 1909.

Statistiques concernant la séro-réaction agglutinante tuberculeuse, l'ophtalmo-réaction et l'intradermo-réaction à la tuberculine.

Province Médicale, n° 34, p. 349, 21 août 1909.

Variations du pouvoir chimiotactique en rapport avec la virulence du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. H Gimbert).

Volume jubilaire de M. le professeur J. Teissier, décembre 1909, et *Société de Biologie*, 15 janvier 1910.

Sur quelques particularités hématologiques dans la tuberculose pulmonaire (La « figure du sang d'Arneth »), (en collaboration avec M. Maurice Genty).

Volume jubilaire de M. le professeur J. Teissier, décembre 1909, ét *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, tome XII, n° 2, p. 136, 15 mars 1910.

Sur quelques cas de tuberculose pulmonaire traités par le sérum de Marmorek.

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 21 décembre 1909.

Des rapports entre la virulence et le pouvoir chimiotactique du bacille tuberculeux (en collaboration avec M. H. Gimbert).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 18 janvier 1910.

Réinoculation de la tuberculose au cobaye. Conditions qui modifient ou troublent le résultat des expériences (en collaboration avec M. André Dufourt).

Société de Biologie, 26 février 1910.

Thérapeutique spécifique de la tuberculose. Bactériolysine. Vaccination antituberculeuse.

Leçon du professeur E. Maragliano, recueillie à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Lyon, et publiée dans la *Province Médicale*, 26 février 1910.

Variations du nombre des leucocytes neutrophiles dans la tuberculose pulmonaire (en collaboration avec M. Maurice Genty).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 8 mars 1910.

Evolution de l'infection tuberculeuse expérimentale par le bacille de Koch en culture homogène chez les mammifères, les oiseaux et les vertébrés à sang froid.

Société de Biologie, 23 avril 1910.

Etude histologique des lésions tuberculeuses expérimentales produites par le bacille de Koch en culture homogène chez les mammifères, les oiseaux et les vertébrés à sang froid (en collaboration avec M. Stazzi).

Société de Biologie, 7 mai 1910.

INTRODUCTION



L'exposé de nos publications est divisé en deux parties. Les travaux analysés dans la première relèvent de la *Bactériologie, de la Pathologie Générale et de la Médecine expérimentale.*

Ce sont des recherches originales, parfois de longue haleine, pour lesquelles nous avons eu recours aux procédés techniques de la bactériologie, de la physiologie et de l'anatomie pathologique. Au surplus, nous avons appliqué les mêmes procédés en vue d'élucider la plupart des faits cliniques résumés dans la seconde partie.

La première partie comprend nos recherches sur les maladies virulentes et sur certaines humeurs de l'organisme, au point de vue de leur pouvoir bactéricide, agglutinant, antitoxique et immunisant. La diphtérie, le charbon, la fièvre typhoïde, y sont représentés. Mais la place la plus large est réservée à la tuberculose. On n'en sera pas étonné, puisque cette affection préoccupe si vivement aujourd'hui le milieu médical et soulève de si intéressants problèmes.

La tuberculose est encore l'objet d'un important travail de la seconde partie de cet exposé intitulée *Médecine clinique.* Nous voulons parler de notre étude sur les ulcérations tuberculeuses de l'estomac qui a été honorée d'une récompense par l'Académie de Médecine.

Dans cet ouvrage, nous avons réuni un nombre considérable d'observations et formulé des vues nouvelles sur la pathogénie

de ces accidents, grâce au concours de l'expérimentation et de l'histologie pathologique.

La plupart de nos recherches se sont poursuivies dans le laboratoire de Médecine Expérimentale de la Faculté et dans celui de la Clinique Médicale de notre maître, M. le prof. J. Teissier.

IV. — TRAVAUX SCIENTIFIQUES

EXPOSÉ ANALYTIQUE

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

A. — TUBERCULOSE

La tuberculose, nous l'avons dit, a sollicité particulièrement notre attention. Nos recherches commencées en 1899, ont porté pendant ces onze années sur plusieurs points qui s'enchaînent et se relient les uns aux autres pour aboutir du bacille à l'immunisation passive et à la prophylaxie de la tuberculose.

La plupart des méthodes de vaccination reposent sur l'inoculation d'un virus atténué ou transformé ; c'est pourquoi

avons d'abord été retenu par l'étude des modifications de la virulence du bacille de Koch et des moyens d'agir sur ce pouvoir pathogène.

Au sujet du bacille, nous nous sommes préoccupé des changements qu'on peut lui faire subir hors de l'organisme, et du pouvoir chimiotactique qu'il revêt suivant les variations de sa virulence. Nous avons mis le bacille en rapport avec l'économie et étudié la valeur pathogénique de l'agent virulent, l'infection tuberculeuse, la réinfection dans des conditions différentes créées par le mode d'inoculation, etc., etc.

Nous ne pouvions échapper à l'évolution des idées qui conduisit à attribuer au milieu intérieur (humeurs et cellules), un rôle si capital dans la lutte contre les infections. La recherche des facultés acquises par l'organisme dans son effort curatif ou dans son immunisation contre le bacille de Koch, a été la base d'autres travaux.

L'infection tuberculeuse devant retentir sur la masse sanguine, nous nous sommes attaché à voir les propriétés nouvelles des globules blancs développées sous cette influence. Cela nous a amené à nous préoccuper de l'effet des sérums antituberculeux sur le bacille *in vivo* et *in vitro*, sur l'organisme tout entier, sain ou déjà affecté de tuberculose, en un mot de l'immunisation passive et du traitement sérothérapique antituberculeux.

On sait que le grave et difficile problème du diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire et de toute infection tuberculeuse dissimulée ou latente est à l'ordre du jour depuis plusieurs années. Plusieurs procédés, auxiliaires des moyens ordinaires du diagnostic clinique, ont été préconisés et donnés comme rigoureusement spécifiques.

Nous avons consacré de nombreuses recherches critiques expérimentales et cliniques à la séro-agglutination, à l'oculo-réaction, la cuti et l'intra-dermo réaction. Nous croyons avoir obtenu des notions nouvelles importantes sur la nature, la signification et la valeur comparative diagnostique et pronostique de ces réactions. Pour plus de clarté, nous avons divisé l'analyse de ces travaux en six groupes.

a) *Modifications des propriétés générales du bacille de la Tuberculose.*

I. — **Influence de l'oxygène sous pression sur le bacille de Koch en cultures liquides.**

Société de Biologie, mars 1900.

II. — **Action de l'air ozonisé sur le bacille de la tuberculose** (en collaboration avec le Professeur agrégé Bordier).

Congrès pour l'Avancement des Sciences, Paris, 1900, et *Archives d'Electricité Médicale*, janvier et février 1901.

Dans les laboratoires outillés pour étudier l'effet de certains agents modificateurs physiques sur les microbes, on s'est toujours préoccupé de l'action de l'oxygène et souvent de celle de l'ozone. Nous avons désiré faire des observations analogues sur le bacille de Koch.

Nous avons constaté que l'*oxygène*, sous la pression de 1 atmosphère 1/2 à 2 atmosphères 1/2, exerce sur les cultures homogènes du bacille de Koch en milieu liquide une action dysgénésique très marquée. Dans les limites où nous nous sommes enfermé, la durée de la compression a eu plus d'importance que son intensité. En même temps que l'oxygène comprimé nuit à l'évolution du bacille, il en fait baisser la virulence, si bien que les cultures ne tardent pas à être incapables d'infecter le lapin.

Quant à l'*air ozonisé*, employé même à petites doses et de façon très transitoire, il atteint gravement la virulence du bacille cultivé à l'état de pureté sur la pomme de terre glycérinée. Alors que ces bacilles déterminaient, à l'état normal, une tuberculose généralisée en trois semaines sur le cobaye, ils se bornaient à causer par inoculation sous-cutanée une tuberculose locale dont le retentissement ne dépassait pas les ganglions lympathiques voisins.

I. — **Variations du pouvoir chimiotactique en rapport avec la virulence du bacille tuberculeux** (en collaboration avec M. H. Gimbert).

Mémoire pour le livre jubilaire de M. le professeur J. Teissier, décembre 1909, et *Société de Biologie*, 15 janvier 1910.

II. — **Des rapports entre la virulence et le pouvoir chimiotactique du bacille tuberculeux** (en collaboration avec M. H. Gimbert).

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 18 janvier 1910.

Etant donné ce qu'on sait du rôle joué par les leucocytes dans les infections en général, et en particulier dans la genèse des lésions tuberculeuses, nous nous sommes demandé si le pouvoir chimiotactique exercé sur les globules blancs par des bacilles tuberculeux de virulence variable se modifiait parallèlement aux nuances de leur pouvoir pathogène.

Par la méthode des sacs de baudruche inclus dans le péritoine du lapin, nous avons donc recherché le pouvoir chimiotactique exercé par les bacilles tuberculeux en cultures solides, humains, bovins, aviaires, de virulence variables, par des cultures homogènes en bouillon, d'âge varié, de bacilles humains et aviaires, et enfin une culture de Timothée-bacilles. Ces diverses variétés du bacille tuberculeux possèdent un pouvoir chimiotactique positif. L'intensité de ce pouvoir chimiotactique est en raison inverse de la virulence. Plus la virulence est faible, plus grand est le nombre de leucocytes appelés. L'activité chimiotactique positive se modifie au cours du développement des cultures, à mesure qu'apparaît leur pouvoir tuberculigène. La capacité chimiotactique, qui semble s'exercer surtout sur les leucocytes polynucléaires, doit être conférée aux bacilles par des substances particulières détruites par le chauffage à 100°.

Le tableau ci-après résume nos résultats :

Cultures sur milieu solide, âgées de 4 mois

Variétés de bacilles	Pouvoir chimiotactique
Bacilles B (virulence forte)	415 leucocytes
Bacilles B (tués par chauffage à 100°)	36 —
Bacilles H (virulence faible)	792 —
Bacilles G (virulence faible)	814 —
Bacilles aviaires (virulence normale)	514 —

Cultures homogènes en bouillon

Variétés de bacilles	Pouvoir chimiotactique
Culture âgée de 5 jours (virulence très faible)	1994 leucocytes
Culture âgée de 4 semaines (virulence normale)	594 —
Culture âgée de 3 mois (virulence forte)	40 —
Culture aviaire, âgée de 4 semaines (virulence faible)	1684 leucocytes

Bacilles acido-résistants

Variétés de bacilles	Pouvoir chimiotactique
Timothée-bacilles, culture de 4 mois sur gélose	151 leucocytes

Liquides d'émulsion et de culture

Nature des liquides	Pouvoir chimiotactique
Eau salée à 7 °/oo	26 leucocytes
Bouillon de culture homogène	4535 —

Ces notions n'ont pas une valeur seulement spéculative. Elles nous paraissent autoriser des hypothèses applicables aux faits cliniques. Par elles, on comprend qu'au moins une partie des propriétés dont l'ensemble constitue la virulence d'un bacille tuberculeux réside dans cette aptitude qu'a le microbe d'éloigner les phagocytes, ou du moins de ne provoquer l'afflux que d'un

petit nombre de ces agents destructeurs. Grâce à ce faible pouvoir chimiotactique, le bacille virulent pourra coloniser à l'aise, échapper à la destruction qui le menace, généraliser ses lésions.

Plus chimiotactique, partant moins virulent, le bacille sera phagocyté par les nombreux leucocytes que sa présence attire. Et, si quelques individus se soustraient aux globules vigilants, ils n'engendreront que des lésions minimes et discrètes. Nous ne saurions insister plus longuement. Mais le pouvoir chimiotactique n'est pas tout ; il n'est qu'un faible élément de la virulence. Nous nous demandons néanmoins si ce pouvoir leucotropique ne doit pas être pris en sérieuse considération et s'il ne doit pas avoir sa place marquée à côté de l'action exercée par les poisons spéciaux du bacille de Koch dans le déterminisme des localisations, dans la genèse et l'évolution des lésions tuberculeuses.

---

b) *Infection tuberculeuse expérimentale. Modalités, Applications.*

Sur l'infection tuberculeuse du chien par les voies digestives.

Société de Biologie, avril 1903.

La conférence de M. le Professeur R. Koch au Congrès britannique de la tuberculose a remis en question l'infection des animaux par les bacilles de la tuberculose humaine, ainsi que la possibilité d'une infection généralisée sans lésion tuberculeuse à la porte d'entrée du virus.

Nous avons fait ingérer à sept chiens des bacilles d'origine humaine entretenus en culture pure sur milieu solide, d'une virulence variable. Trois fois, soit dans 42 % des cas, l'ingestion a déterminé des lésions de l'intestin. Deux fois, en l'absence de toute lésion macroscopique et microscopique gastro-intestinale, le microscope a révélé des altérations tuberculeuses dans les ganglions périgastriques. De plus, deux fois, la tuberculose à point de départ intestinal s'est, quoiqu'on en ait dit, généralisée à la rate et aux poumons.

Donc, les bacilles humains sont capables d'infecter les chiens. Ils peuvent franchir la muqueuse intestinale saine sans laisser de trace de leur passage, ainsi que cela avait déjà été constaté par Cornil et Dobroklonsky. Enfin, une infection tuberculeuse intestinale peut, avec le temps, s'étendre à tout l'organisme.

Dans ces expériences, nous avons cherché à favoriser l'infection directe de la muqueuse gastrique en augmentant ou en diminuant l'acidité de l'estomac, ou en altérant la face interne du viscère par des moyens mécaniques ou chimiques. Nous n'avons jamais réussi. C'est une preuve que les lésions tuberculeuses de la muqueuse stomacale se rattachent à une infection par des bacilles apportés par le courant sanguin, comme nous le verrons dans un travail particulier dont nous rendrons compte un peu plus loin.

Influence de la splénectomie sur la marche de l'infection par les bacilles de la tuberculose en cultures homogènes.

Société de Biologie, 12 décembre 1904.

Influence de la splénectomie sur l'inoculation dans le péritoine de bacilles tuberculeux en cultures homogènes.

Société de Biologie, février 1905.

Lorsqu'on injecte dans les veines du lapin des bacilles de la tuberculose donnant en bouillon des cultures homogènes on provoque chez cet animal une infection aboutissant en 3 ou 4 semaines à la mort, s'accompagnant de cachexie extrême et d'hypertrophie de la rate qui est farcie de bacilles à l'exclusion des autres organes.

En raison de cette hypertrophie si marquée de la rate dans cette infection tuberculeuse en particulier, et du rôle protecteur important qu'on reconnaît à cet organe au cours des diverses septicémies en général, nous avons pratiqué la splénectomie avant et au cours de l'infection intraveineuse.

Dans ces conditions, la splénectomie favorise l'extension et la rapidité de l'évolution des lésions tuberculeuses vers la caséification dans les divers organes qui d'ordinaire ne présentent pas de lésions tuberculeuses macroscopiques.

L'ablation de la rate faite avant l'infection permet l'édification de lésions tuberculeuses plus marquées que si elle est pratiquée après l'inoculation. Plus la splénectomie est faite tardivement, plus l'infection se rapproche par son type anatomique du type observé chez les animaux témoins. L'hypertrophie progressive de la rate et les cadavres bacillaires contenus dans la pulpe splénique au cours de l'infection réalisée en dehors de la splénectomie, ainsi que les lésions si nettes constatées dans les poumons lorsqu'on a pratiqué la splénectomie, constituent un ensemble de faits qui concourent à mettre en évidence le rôle protecteur de la rate dans l'infection par les bacilles dits homogènes ou la tuberculose à forme septicémique.

Le rôle protecteur de la rate contre l'infection tuberculeuse sanguine, que nous avons ainsi démontré se manifeste-t-il aussi après inoculation du même virus dans le péritoine ?

Dans les cas ordinaires, le bacille tuberculeux de S. Arloing, inoculé dans le péritoine du lapin, permet une survie de 2 à 3 mois avec conservation passable de l'état général. A l'autopsie, on trouve des tubercules épiploïques très petits et rares, sans autres lésions organiques.

Si on pratique la splénectomie dans ce mode d'infection, on constate qu'elle favorise chez le lapin et le cobaye l'envahissement bacillaire. La preuve en est que chez les animaux splénectomisés, les lésions épiploïques sont plus accusées que chez les témoins. Parfois, l'inoculation va jusqu'à produire de la généralisation pulmonaire.

Cependant, la splénectomie, dans l'infection péritonéale, exerce une action favorisante moins marquée que dans l'infection intraveineuse par le même bacille, ainsi que nous l'avons précédemment démontré.

Etude graphique de la toxicité des émulsions de bacilles de Koch sur des sujets tuberculeux.

Société de Biologie, décembre 1903.

Tout le monde connaît depuis longtemps l'action redoutable de la tuberculine sur des individus porteurs de lésions tuberculeuses.

Plus récemment, von Behring, Thomassen, le professeur S. Arloing, Neufeld, ont signalé des troubles très graves et parfois mortels après l'injection intra-veineuse d'émulsions de bacilles de Koch. S. Arloing a montre que ces troubles sont dûs à la toxicité des émulsions fixée principalement dans la partie liquide de celles-ci.

Nous avons repris l'étude de ces troubles en nous attachant à recueillir principalement les troubles circulatoires et respiratoires à l'aide de la méthode graphique.

Elle nous a montré que la toxicité des émulsions retentit violemment, au début, sur le cœur, les vaisseaux et l'appareil respiratoire, et détermine la mort par un affaiblissement profond du muscle cardiaque et une chute considérable de la pression artérielle, tout en affectant moins vivement les centres respiratoires que les centres cardiaques. Elle nous a permis encore de constater que les émulsions de bacilles sont plus toxiques que la tuberculine, et qu'il existe entre les effets de ces deux produits des différences dénotant que les principes toxiques essentiels ne sont pas absolument identiques dans la tuberculine et dans les émulsions.

A l'autopsie des chiens qui ont succombé dans nos expériences, nous avons rencontré des lésions qui semblent démontrer que l'élimination de la substance toxique s'accomplit au niveau de la muqueuse gastro-intestinale.

Depuis la publication de ce travail, les recherches se sont multipliées sur la sensibilisation aux divers poisons (végétaux, microbiens, organiques) ou aux substances normales (sérum, etc.).

Cette hypersensibilité a été appelée par Richet « anaphylaxie ». On voudra bien reconnaître que nos recherches ont mis en évidence cette *anaphylaxie en ce qui concerne les poisons du bacille de Koch.* Les symptômes que nous avons observés sont ceux qui se développent au cours de tout état anaphylactique, en particulier, lors de l'anaphylaxie sérique.

Nous sommes les premiers, croyons-nous, qui en ayions fait l'étude graphique.

Réinoculation de la tuberculose au cobaye. Conditions qui modifient ou troublent le résultat des expériences (en collaboration avec M. André Dufourt).

Société de Biologie, 26 février 1910.

La tuberculose est-elle, oui ou non, réinoculable dans le tissu conjonctif du cobaye ? Telle est la question que nous avons soumise au contrôle d'expériences nouvelles parce qu'elle avait reçu des solutions différentes.

Robert Koch avait déclaré que six semaines après une première inoculation, la réinoculation produit à peine une petite nécrose locale et respecte les ganglions correspondants. S. Arloing aurait observé la réinoculabilité dans des conditions en apparence analogues. J. Courmont et Lesieur auraient noté un insuccès presque complet de la réinoculation à la suite d'un mode particulier d'infection par friction à la surface de la peau.

Ces divergences tiennent-elles à la qualité du virus, à la dose inoculée, à l'intervalle qui s'est écoulé entre les deux inoculations, à la manière de rechercher les lésions de la réinoculation ?

Pour nous renseigner sur les questions soulevées ci-dessus, nous avons institué plusieurs séries d'expériences qui nous ont permis de saisir certaines conditions qui modifient ou troublent le résultat des expériences, et dont il faut tenir compte dans ce genre de recherches.

Par exemple, nous avons remarqué :

1° Que dans les cas où l'on a fait usage de bacilles très actifs pour la première inoculation, la diffusion rapide de l'infection dans les ganglions éloignés du point où le virus a été déposé peut faire croire à une réinoculation inexistante en réalité ;

2° Que par l'usage de bacilles humains de virulence moyenne ou très faible, la réinoculation est possible, bien que très limitée, pendant les 15 à 20 jours qui suivent la première inoculation ;

3° Que, durant cette période, sous l'influence des bacilles humains sus-indiqués, l'organisme est même prédisposé à l'effet de la réinoculation ;

4° Que par l'usage de bacilles bovins très actifs, la résistance de l'organisme à une réinoculation arrive plutôt que par l'usage de bacilles humains de virulence moyenne ;

5° Que le jugement définitif sur l'échec d'une réinoculation ne peut être porté à la suite d'un simple examen macroscopique, mais après l'étude histologique des ganglions suspects ;

6° Que la lésion locale, superficielle ou conjonctive, au siège de la réinoculation, a une plus grande valeur que celle des ganglions régionaux dans l'appréciation du succès ou de l'insuccès d'une réinoculation, surtout lorsqu'on a employé des bacilles très virulents.

En résumé, la réinoculation est possible, mais dans des conditions particulières, comme on vient de le voir ; la non-réinoculation est le cas le plus général, dès qu'il s'est écoulé un certain temps depuis la première infection.

Evolution de l'infection tuberculeuse expérimentale par le bacille de Koch en culture homogène chez les mammifères, les oiseaux, et les vertébrés à sang froid.

Société de Biologie, 16 avril 1910.

Nous nous sommes proposé dans les inoculations comparatives faites sur la plupart des animaux de laboratoire, de saisir les effets communs à l'ensemble de ces animaux, ou les différences qui pourraient exister en passant d'une espèce ou d'un groupe à l'autre. Nous avons vu que si le bacille en culture homogène a perdu une grande partie de son pouvoir tuberculigène, il exerce, au-dessus d'une certaine dose, une action très nocive sur les vertébrés les plus usités dans les laboratoires.

Par ordre de réceptivité, on citera : les bovidés, le mouton, la chèvre, le lapin et le chien, le cobaye parmi les mammifères ; la poule, le pigeon parmi les oiseaux ; la grenouille, les poissons parmi les vertébrés à sang froid. Le chien est particulièrement résistant.

Alors que le lapin est tué en 25 jours en moyenne par une dose de culture égale à 0,00004 de son poids, injectée dans la veine, on voit le veau succomber à la même dose en 35 à 40 jours, le

mouton à 0,00010 en 15-23 jours, la chèvre à 0,00016 en 30-50 jours, le chien ne succombera qu'en 110 jours à une dose de 0,00011, ou bien résistera à 0,00028 et 0,00050.

Ces injections s'accompagnent d'élévations thermiques continues considérables chez le veau, la chèvre et le mouton. On note un amaigrissement variant suivant les espèces de 17 % à 28 % du poids primitif.

La poule succombe en un mois à une dose de 0,0011 dans les veines, le pigeon en 40 à 50 jours à une dose analogue.

La grenouille et les poissons, inoculés dans le sac dorsal ou dans l'abdomen, meurent en 10 à 23 jours.

Les lésions les plus importantes siègent dans le poumon sur les ruminants ; dans la rate et le foie chez le lapin ; les lésions apparentes sont généralement absentes chez le chien. Dans le poumon des ruminants, les lésions affectent le caractère des inflammations ordinaires de cet organe.

Quand les lésions portent sur les séreuses des mammifères, elles prennent les caractères des tubercules ; sur les séreuses des grenouilles et des poissons, elles ressemblent à des épanchements simples ou compliqués de tractus fibrineux.

Etude histologique des lésions tuberculeuses expérimentales produites par le bacille de Koch en culture homogène chez les mammifères, les oiseaux et les vertébrés à sang froid (en collaboration avec M. P. Stazzi).

Société de Biologie, 7 mai 1910.

L'intérêt de cette étude est double. Elle montre, en effet, le caractère tout particulier des lésions produites par un bacille tuberculeux très modifié dans sa virulence, et les réactions particulières de plusieurs organismes différents en présence de ce bacille.

Elle a exigé un grand nombre d'inoculations et un nombre très considérable de coupes histologiques. Parmi les mammifères, nos travaux ont porté sur le bœuf, le mouton, la chèvre, le chien, le lapin et le cobaye ; parmi les oiseaux, sur la poule et le pigeon ;

parmi les vertébrés à sang froid, sur la grenouille et deux espèces de poissons.

Le caractère dominant de l'action offensive du bacille en culture homogène est de ne pas produire de localisations tuberculeuses macroscopiques, après l'injection d'une dose faible dans les vaisseaux.

Les lésions deviennent évidentes sur les ruminants si la dose injectée est relativement considérable.

L'infection a été produite chez la grenouille par des injections dans le sac dorsal et dans le péritoine. Chez les poissons, dans la cavité abdominale seulement.

Sans entrer dans des détails, nous dirons que, sur toutes les espèces animales, le pouvoir toxique des cultures homogènes domine le pouvoir tuberculigène. Les lésions d'ordre toxique sont donc les plus importantes ; elles sont toutes du domaine de l'histologie. Nous signalerons particulièrement l'hypertrophie de la rate, les altérations vasculaires, la dégénérescence hyaline et vitreuse, l'infiltration d'éléments cellulaires dans les organes parenchymateux.

Quant aux lésions dérivant des bacilles, elles sont polymorphes, et consistent tantôt en lésions inflammatoires banales, tantôt en lésions tuberculiformes. Parmi les premières, nous citerons l'infiltration cellulaire diffuse des parenchymes (le foie ou le poumon, suivant les espèces), ainsi que des néoformations connectives et vasculaires. Les lésions tuberculiformes sont ainsi appelées par nous, à raison de leur structure qui s'éloigne du type classique. Ces lésions, mal délimitées, souvent dépourvues de cellules géantes, ne sont point folliculaires, selon l'expression couramment employée dans le langage de l'école.

La particularité suivante mérite d'être signalée et de fixer l'attention : ces tubercules ou ces productions tuberculiformes n'évoluent jamais vers la caséification, mais bien vers la transformation fibreuse avec néoformation vasculaire, c'est-à-dire vers la guérison.

Cette évolution permet d'espérer que les cultures homogènes pourraient immuniser contre la tuberculose.

Contribution expérimentale à la pathogénie de l'albuminurie prétuberculeuse (en collaboration avec M. le Professeur J. Teissier).

Congrès de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences, Clermont-Ferrand, août 1908.

Le professeur Teissier a décrit en 1894, une nouvelle entité morbide qu'il appela albuminurie prétuberculeuse. Cette albuminurie se présente à côté de l'albuminurie intermittente, dans des conditions un peu différentes, et évolue, non plus vers la goutte, mais vers la tuberculose. Elle est intermittente, avec cycle irrégulier ; alterne avec des poussées de bronchite catarrhale ou des phénomènes congestifs divers ; enfin, point capital, disparaît au moment où s'établit une localisation pulmonaire.

Il s'agissait expérimentalement, non de produire de l'albuminurie tuberculeuse obtenue par beaucoup d'auteurs, mais de reproduire une albuminurie qui précéderait véritablement des lésions bacillaires.

Nous avons donc injecté à des lapins, dans la veine auriculaire, de la tuberculine, l'émulsion d'une culture sur milieu solide de tuberculose humaine virulente, enfin, de la culture liquide homogène du bacille tuberculeux de S. Arloing.

Cinq gouttes de tuberculine brute déterminent en quelques heures une albuminurie qui dure une huitaine de jours. Cette albuminurie toxinique pure est constituée presque exclusivement par de la globuline et une très faible quantité de sérine.

L'émulsion de bacilles très virulents détermine promptement et sûrement l'albuminurie, mais celle-ci diminue lentement, au fur et à mesure, pour ainsi dire, que s'établit la tuberculisation du poumon. L'étude histologique des reins n'y montrait pas de lésions spécifiques.

L'injection de culture de bacilles homogènes qui paraissait réaliser le moyen le plus sûr de léser le rein, puisqu'elle comprend poisons solubles et bacilles, a fait apparaître très rapidement l'albuminurie. Celle-ci a décru lentement, puis a reparu, par intermittence ; enfin, les animaux sont morts d'une septi-

cémie tuberculeuse, leurs organes étant sains macroscopiquement.

Nous ferons remarquer qu'à la suite d'injections de bacilles virulents, les reins présentent quelques lésions de sclérose interstitielle, tandis qu'après l'introduction de cultures homogènes, les lésions atteignent plutôt l'épithélium urinifère.

Les expériences résumées ici démontrent que l'albuminurie dans les cas d'infection bacillaire peut se montrer, disparaître et réapparaître, avant l'établissement des lésions tuberculeuses folliculaires rénales ou pulmonaires.

Ainsi, se trouverait justifiée, au sens anatomique et clinique du mot, l'*albuminurie prétuberculeuse* et la possibilité de l'attribuer, selon les idées du professeur Teissier, soit à des produits toxiques tuberculineux proprement dits, ou au résidu d'une bactériolyse tuberculeuse ayant pris naissance dans certains points de l'organisme, soit peut-être à l'action toxique exercée sur le parenchyme rénal par une tuberculination ancestrale.

Nous poursuivons l'étude de cette question en recherchant l'action exercée sur le rein par divers produits extraits des cultures et des corps bacillaires.

---

c) *Propriétés acquises par le sérum sanguin et modifications des éléments figurés du sang sous l'influence de l'infection tuberculeuse.*

I.—**Sur les propriétés chimiotaxiques d'un sérum antituberculineux** (en collaboration avec M. de Gebhardt).

Société de Biologie, juin 1901, et *Pester Medic. Chirurg. Presse*, juillet 1901.

II. — **Pouvoir chimiotaxique de divers sérums se rattachant à la tuberculose.**

Société de Biologie, mai 1902.

III. — Rapport entre l'action chimiotaxique de certains sérums antitoxiques se rattachant à la tuberculose et leur pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch.

Société de Biologie, décembre 1902.

Les sérums appelés antituberculeux, et qui jusqu'à présent ont, sur le terrain expérimental, montré un pouvoir antituberculineux, c'est-à-dire capable de neutraliser une certaine dose de tuberculine, ont été préconisés par quelques auteurs dans le traitement de la tuberculose de l'homme.

Dans tous les cas, il nous a semblé qu'avant d'être acceptés parmi les agents thérapeutiques de la tuberculose, ils devaient posséder les propriétés qui appartiennent d'ordinaire aux sérums thérapeutiques, propriétés qui permettent de réveiller l'action des agents défensifs de l'organisme ou d'atteindre les agents infectieux eux-mêmes.

Dans cet ordre d'idées, nous nous sommes préoccupé de savoir si ces sérums antitoxiques exerçaient sur les globules blancs une action chimiotaxique positive.

Avec M. de Gebhardt, nous avons placé dans la cavité péritonéale, chez des lapins et des cobayes, des sacs de baudruche remplis de sérum anti-tuberculineux fourni par une chèvre ayant reçu un grand nombre d'inoculations de bacilles sous la peau, ainsi que des sacs remplis de sérum de chèvre normal et de bouillon de bœuf neutre. Des examens ultérieurs nous ont permis d'observer que le *sérum antitoxique* ou antituberculineux jouit d'un *pouvoir chimiotaxique positif* douze fois plus grand que celui du sérum normal et du bouillon. Ces liquides attirent respectivement 680, 62 et 24 leucocytes.

Pour élargir cet ordre d'observations, nous avons étudié de la même manière le sérum d'une vache saine, celui d'une vache très tuberculeuse et enfin celui d'une vache préparée comme la chèvre dont il a été question plus haut. Le sérum de la vache très tuberculeuse a attiré vingt-cinq fois plus de leucocytes (446 leucocyte par millimètre cube), que le sérum de la vache saine (18 leucocytes), et le sérum antituberculineux, cinq fois plus que celui de la vache très tuberculeuse (2.332 leucocytes).

Nous avons également comparé le sérum d'une chèvre normale à celui d'une autre chèvre ayant reçu de nombreuses injections de suc filtré de lésions tuberculeuses naturelles du bœuf. Ce dernier sérum jouissait également d'un pouvoir chimiotaxique positif plus élevé que celui du sérum de l'animal vierge.

Dans ces diverses expériences, nous avons observé un rapport entre l'intensité du pouvoir chimiotaxique et celle du pouvoir antituberculineux des sérums. Nous avons cherché la relation qui pouvait exister aussi entre le *pouvoir chimiotaxique* et le *pouvoir agglutinant* d'un sérum antituberculineux. Nous avons constaté que ces deux pouvoirs *s'élèvent simultanément.*

Restait à savoir si les diverses sortes de leucocytes attirés dans les sacs de baudruche se trouvent dans la même proportion que dans le sang normal. Ce rapport paraît influencé dans une assez large mesure par le pouvoir agglutinant du sérum. Le sérum le plus agglutinant et qui, par suite, attire le plus grand nombre de leucocytes en général, attire aussi le plus grand nombre de *polynucléaires.*

Ainsi un sérum dont le pouvoir agglutinant est de 1/20e appelle 30 leucocytes, dont 60 polynucléaires pour 100 leucocytes, tandis que pour un sérum agglutinant à 1/80e, on trouve 579 leucocytes, dont 93 polynucléaires pour cent.

L'agglutination du bacille de Koch par un sérum spécifique s'accompagne-t-elle d'une action bactériolytique et bactéricide ?

Soc. de Biologie, juillet 1899.

Dans le même but indiqué plus loin, nous avons cherché si le sérum antituberculineux est agglutinant par le fait même qu'il est antituberculineux ; s'il entraînerait, par contact, la résolution des bacilles de Koch en granulations et détruirait par ce moyen le pouvoir végétatif de ce microbe.

Pour faciliter les observations, on a fait agir le sérum sur des bacilles accoutumées à vivre en milieu liquide. Or, un contact prolongé pendant 5, 10, 24 heures, n'a pas exercé d'*action bactériolytique évidente* sur le bacille de Koch. Ce fait s'explique assez facilement, le sérum employé étant surtout antitoxique. Nous croyons

même avoir constaté qu'après 5 à 10 heures de contact, le pouvoir végétatif du bacille semé dans un milieu *ad hoc* est notablement accru. C'est là un nouvel exemple de l'indépendance du pouvoir agglutinant d'un sérum et de ses propriétés lysogènes.

I. — **Influence du sérum antituberculineux sur la virulence du bacille de Koch.**

Société de Biologie, juillet 1901.

II. — **Action favorisante du sérum antituberculineux vis-à-vis de l'infection par le bacille de Koch en cultures liquides atténuées.**

Société de Biologie, novembre 1901.

III. — **Action favorisante du sérum antituberculineux, introduit par la voie sanguine ou conjonctive, sur l'infection par des cultures homogènes du bacille de Koch.**

Société de Biologie, décembre 1901.

Si, dans les conditions précitées, les sérums antituberculineux n'ont pas manifesté d'action bactériolytique *in vitro*, ni augmenté le pouvoir végétatif des bacilles habitués à vivre dans la profondeur des bouillons, imprimeraient-ils néanmoins quelques modifications au pouvoir pathogène de ces bacilles ?

Pour répondre à cette question, nous avons inoculé des cobayes et des lapins dans le tissu conjonctif sous-cutané, avec des bacilles ayant séjourné 24 heures au contact d'un sérum antituberculineux. Contrairement à notre attente, ces animaux présentèrent plus tard des lésions viscérales et ganglionnaires beaucoup plus graves et plus étendues que des animaux inoculés avec des bacilles empruntés directement à des cultures sur pommes de terre glycérinées.

Cependant, nous avons noté une différence intéressante, savoir : les animaux témoins présentaient des accidents locaux pyogéniques et nécrotiques très accusés ; ces accidents étaient absents chez les autres sujets.

Cette double constatation doit vraisemblablement être mise sur le compte de l'action chimiotaxique positive exercée par le sérum antituberculineux, laquelle a favorisé la disparition des bacilles du point d'inoculation et leur dispersion dans l'organisme. Mais il n'y a pas eu phagocytose complète.

Nous avons voulu chercher si le sérum antituberculineux exercerait aussi une action favorisante dans le cas où il serait injecté dans les cavités séreuses en même temps qu'un bacille atténué dont on connaîtrait les qualités infectantes normales. Afin de mieux apprécier l'action favorisante, si elle existait, nous avons choisi, pour cette investigation, les bacilles atténués, en cultures homogènes du professeur S. Arloing.

Les animaux inoculés dans le péritoine ou la plèvre avec un mélange de culture et de sérum ont succombé plus rapidement que les sujets ayant reçu la même quantité de culture pure. Ils ont présenté, tantôt une tuberculose septicémique, tantôt des lésions organiques classiques. De sorte que l'action favorisante du sérum sur l'infection du lapin par le bacille de Koch en cultures homogènes, semble ici ressortir incontestablement.

Réussirait-on à entraver l'infection si le mélange de sérum et de bacilles était introduit dans le sang ? Pas davantage ; quelquefois même l'infection semble favorisée par l'adjonction du sérum.

Enfin, nous ajouterons, pour en finir avec ces recherches sur l'influence du sérum antituberculineux, que ce dernier, introduit à maintes reprises dans le tissu conjonctif, de manière à réaliser une sorte d'imprégnation de l'animal, ne paraît pas conférer à l'organisme du lapin les qualités qui lui permettraient de résister à l'inoculation intra-veineuse du bacille en cultures homogènes.

Donc, si le pouvoir antitoxique et les propriétés chimiotaxiques des sérums antituberculineux peuvent encourager l'usage thérapeutique de ces produits, les expériences que nous avons faites sur l'influence qu'ils exercent sur les bacilles *in vitro* ou sur l'organisme mis en présence des bacilles, simultanément ou postérieurement à leur administration, peuvent inspirer quelques réserves sur l'idée que l'on se fait *a priori* de leur action bienfaisante sur le malade. Donc, tout en introduisant les sérums dans la thérapeutique, il serait bon de fixer les conditions qui permettront d'utiliser leurs avantages en évitant leurs inconvénients.

I. — **Sur quelques particularités hématologiques dans la tuberculose pulmonaire** (« **La figure du sang d'Arneth** ») (en collaboration avec M. Maurice Genty).

Volume jubilaire de M. le professeur J. Teissier, décembre 1909, et *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, tome XII, n° 21, p. 236, 15 mars 1910.

II. — **Variations du nombre des leucocytes neutrophiles dans la tuberculose pulmonaire** (en collaboration avec M. Maurice Genty).

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 8 mars 1910.

L'étude des éléments figurés du sang au cours de la tuberculose pulmonaire n'a pas donné tous les résultats qu'on avait cru pouvoir lui demander. Ces recherches furent supplantées par celles qui se rapportent au sérum sanguin si fertile en renseignements de premier ordre (séro-diagnostic et séro-pronostic entre autres).

Arneth, en 1904, a rappelé de cet ostracisme. Il a montré que l'étude des seuls *polynucléaires neutrophiles* donnait, au cours de la tuberculose, des indications importantes. Il estime que les proportions respectives des variétés normales de neutrophiles à 1, 2, 3, 4 et 5 noyaux ne sont pas soumises au hasard, mais sont constantes. Le rapport quantitatif de ces groupes leucocytaires à l'état physiologique constitue « *la figure ou peinture du sang* ».

Dans notre travail, le premier fait en France sur cette question, nous avons constaté, à la suite d'Arneth et de A. et H. Klebs, l'intérêt de l'étude de la *figure normale* du sang, dont voici la formule : Neutrophiles à 1 noyau 5, à II noyaux 35, à III noyaux, 41, à IV noyaux, 17, à V noyaux 2 %.

Cette figure se modifie peu au cours des *maladies chroniques non infectieuses*. Nous avons, en effet, trouvé en moyenne : I 10, II 35, III 40, IV 13, V 2 %.

Mais dans la *tuberculose pulmonaire*, ces chiffres sont profondément troublés. L'augmentation du nombre des leucocytes des groupes I et II au détriment des groupes III, IV et V est d'autant plus forte que le cas envisagé est plus grave. Ainsi, au stade I,

on trouve : I 9, II 31, III 43, IV 15, V 2 % ; et au stade III progressif : I 31, II 42, III 23, IV 3, V 0 %.

La valeur séméiologique, diagnostique et pronostique du déplacement de la formule sanguine vers la gauche, c'est-à-dire vers les types I et II est donc grande.

Nous avons bien mis ces faits en lumière dans les parties suivantes de nos recherches dont l'idée directrice nous est entièrement personnelle.

L'étude comparative de la *figure du sang et de la séro-agglutination bacillaire* montre qu'à une agglutination nulle correspond une mauvaise formule (agglutin. négative à 1/5e : I 38, II 35,

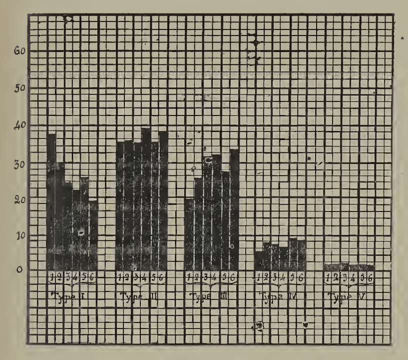


Fig. 1

Variations du taux de chaque type de neutrophiles en rapport avec l'intensité du pouvoir agglutinant bacillaire du sérum sanguin.

(1, pas d'agglutination ; 2, agglut. ± 5 — 10 — 15 ; 3, agglut. + 5 — 10 — 15 ; 4, agglut. + 5 ± 10 — 15 ; 5, agglut. + 5 + 10 ± 15 ; 6, agglut. + 5 + 10 + 15).

III 19, IV 5, V 0 %), tandis qu'une forte agglutination (séro-pronostic favorable) comporte l'élévation des types à plusieurs noyaux (agglutin. positive à 1/15e : 1 18, II 38, III 33, IV 9, V 1 %). Les taux d'agglutination intermédiaires s'accompagnent de formules également intermédiaires entre ces deux extrêmes (Voir fig. 1).

Ces faits ont une portée plus générale puisqu'ils montrent qu'aux leucocytes adultes multinucléés est dévolue l'élaboration des substances spécifiques (agglutinine, antitoxine ,etc.). Les neutrophiles à deux noyaux restent à un taux constant, et quasi indifférents dans ces phénomènes.

L'intérêt de ces constatations est encore renforcé par l'étude de *la figure du sang au cours des diverses médications spécifiques antituberculeuses* (sérums, bactériolysine, tuberculine).

En voici trois exemples concrétés par la figure 2.

1° Un cas de tuberculose pulmonaire stade III, progressif, comptait avant le traitement par le *sérum de Marmorek*, I 37, II 41, III 17, IV 5, V 0 % ; après 50 jours de sérothérapie, I 13, II 47, III 30, IV 9, V 1 %.

2° Une tuberculose pulmonaire stade II, avait avant l'emploi de la *bactériolysine Maragliano*, I 31, II 53, III 16, IV 0, V 0 %, et après 18 injections, I 10, II 34, III 48, IV 7, V 1 %.

3° Une tuberculose pulmonaire stade II donnait avant une cure de 4 mois par la *tuberculine Béraneck* I 12, II 43, III 39, IV 5, V 1 % ; après, I 5, II 29, III 50, IV 14, V 2 %.

Ces importantes modifications sanguines persistent longtemps après le traitement par la bactériolysine, et surtout par la tuberculine. Elles ne survivent que peu au sérum antitoxique.

Au cas d'insuccès du traitement spécifique, la faillite de l'intervention se traduit par le *statu quo* de la figure sanguine.

L'étude de la figure du sang permet donc aussi de suivre les effets des médications spécifiques ; grâce à elle, on saisit un des aspects de la réaction si complexe de l'organisme sous l'influence de ces médications ; par elle, on peut choisir, en toute connaissance de cause, la thérapeutique la plus efficace, par elle enfin, on évalue l'intensité de la défense et de la rénovation leucocytaire si importante au point de vue du pronostic.

Accessoirement, nous avons vu comme d'autres auteurs que la *mononucléose* correspond aux formes favorables, la *polynucléose*

aux formes ulcéreuses, suppuratives, et l'*Eosinophilie* aux phases d'amélioration ou d'accalmie du processus.

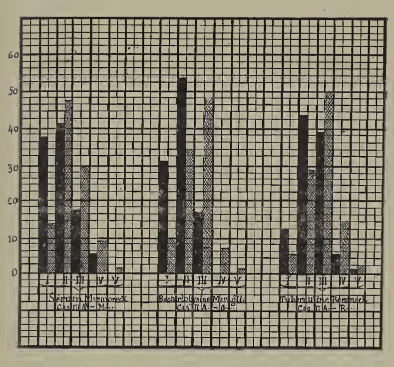


Fig. 2

Variations du taux de chaque type de neutrophiles au cours des médications spécifiques antituberculeuses.

(En noir plein, °/o avant le traitement ; en noir ombré, °/o après le traitement).

---

d) Moyens de diagnostic et de pronostic de la tuberculose (séro-réaction, oculo-réaction, cuti et intra-dermo-réaction ; cytologie).

Nous analyserons ici nos recherches sur la séro-réaction, l'oculo-réaction, la cuti et l'intra-dermo réaction. Nos études cytologiques trouveront place dans la deuxième partie (observations diverses).

I. — **Sur la réaction cutanée à la tuberculine.**

Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 18 juin 1907.
Société de Biologie, 22 juin 1907.

II. — **Sur la réaction cutanée provoquée par diverses tuberculines et par le sérum d'homme tuberculeux.**

Société de Biologie, 19 juin 1907.

III. — **Sur la réaction cutanée à la tuberculine.**

Société de Biologie, 27 juillet 1907.

IV. — **Réaction cutanée à la tuberculine dans la tuberculose expérimentale.**

Société de Biologie, 23 novembre 1907.

Les recherches cliniques de von Picket et les expériences de H. Vallée ont montré que l'application de quelques gouttes de tuberculine sur la peau préalablement scarifiée de l'homme et des animaux tuberculeux provoquait une vive réaction locale (rougeur, épaississement des tissus, plaques cutanées œdémateuses et douloureuses, parfois vésico-pustules, débutant 24 heures après l'opération, s'accentuant vers la 48ᵉ heure et très visibles encore pendant 4 à 5 jours).

Cette cuti-réaction se produit avec une pareille intensité seulement chez les individus tuberculeux. Elle possède donc une grande importance au point de vue du diagnostic.

Nous avons appliqué la tuberculine brute par cette méthode à 19 animaux (veaux, chèvres, chiens, lapins, cobayes), par diverses voies, ainsi qu'à 9 animaux témoins. Il nous a été impossible de constater une réaction cutanée franche et spécifique sous l'influence de la tuberculine. Tout s'est borné à de la rougeur et à de l'épaississement fugace des bords de la scarification qui durè-

rent 24 à 36 heures, et se produisirent aussi bien sur les témoins que sur les sujets tuberculeux.

Nous demandant si la glycérine contenue dans la tuberculine ne serait pas responsable de la réaction locale, nous avons fait une nouvelle série d'observations où nous avons appliqué sur les scarifications de l'*eau glycérinée* à 50 %, au lieu de tuberculine. La réaction locale s'est produite, mais moins vive toutefois qu'avec la tuberculine. La réaction cutanée à la tuberculine paraissait donc être inconstante.

Devant ces résultats, nous nous sommes encore demandé si la réaction cutanée ne serait pas fonction de l'emploi de telle ou telle tuberculine, et si, là où une première tuberculine avait échoué, une tuberculine préparée différemment ne serait pas efficace. A cet effet, nous nous sommes servi simultanément sur 19 animaux tuberculeux (bovidés, chèvres, chiens, lapins et cobayes) et sur 9 animaux témoins, de *quatre tuberculines différentes*.

Les résultats ont été pour toutes aussi peu concluants, à cause de la faiblesse, de l'irrégularité des phénomènes et de leur manque absolu de spécificité.

Néanmoins, les tuberculines contenant le plus de produits extractifs, autrement dit les tuberculines les plus complètes et les plus additionnées de glycérine, substance irritante par elle-même, ont provoqué localement un peu de rougeur et d'épaississement des tissus.

Un *sérum d'homme* atteint de tuberculose pulmonaire, employé dans les mêmes conditions, chez un cobaye tuberculeux, n'a produit aucune réaction locale.

Continuant dans le domaine expérimental nos travaux sur la réaction cutanée à la tuberculine, nous avons recherché la cuti-réaction sur des chiens et des veaux artificiellement infectés par le tube digestif avec des bacilles humains poussant en cultures homogènes en bouillon, et avec des bacilles bovins.

Sur quatre chiens, aucun n'a présenté de cuti-réaction à la suite d'application sur des scarifications, soit de tuberculine pure, soit de tuberculine diluée de moitié, soit d'eau glycérinée à 50 %. Ces chiens avaient pourtant réagi à la tuberculine administrée sous la peau.

Des quatre bovidés sur qui ont porté nos essais, deux ont été tuberculisés par la voie digestive avec des bacilles humains atténués et des bacilles bovins virulents. Ces animaux ont eu une réaction douteuse à la tuberculination sous-cutanée, et se sont montrés insensibles à la cuti-réaction. Les deux derniers veaux ont ingéré exclusivement des bacilles bovins virulents. Ils ont eu, à la suite de la tuberculination classique, des réactions positives ; pourtant, l'un d'eux n'a pas donné de cuti-réaction. L'autre a eu une réaction cutanée très belle et caractéristique, toutefois, sans vésiculation, ni pustulation. La tuberculine diluée à 50 % a fait réagir ce dernier sujet aussi bien, sinon mieux que la tuberculine pure. L'eau glycérinée a fourni chez lui des symptômes réactionnels analogues en petit à la cuti-réaction provoquée par la tuberculine.

Nous sommes donc autorisé à conclure que la cuti-réaction peut faire défaut chez des animaux tuberculisés.

I. — **L'ophtalmo réaction à la tuberculine. Ses modalités. Phénomènes concomitants. Emploi de l'adrénaline au cours des symptômes congestifs de la réaction. Essai parallèle avec la séro-réaction** (en collaboration avec M. Dumarest).

Province Médicale, n° 41, 12 octobre 1907.

Le diagnostic de la tuberculose par l'ophtalmo-réaction, préconisé par Wolff-Eissner et par Calmette, a dès son apparition, excité très vivement l'intérêt des observateurs. Nous avons tenu à nous renseigner sur ses caractères et sur sa valeur, en l'appliquant, tout d'abord, dans un bon nombre de cas au sanatorium d'Hauteville.

Au point de vue clinique, nous avons appelé les premiers l'attention sur la *réaction thermique*, fait discuté et même nié, mais confirmé ultérieurement par Audéoud, Dufour, etc., sur les *troubles généraux* consécutifs à l'instillation de la tuberculine entre les paupières. Nous avons vu la réaction conjonctivale s'accompagner quelquefois à la période d'état d'une *dilatation pupillaire* plus ou moins forte. Beaucoup plus rarement, on peut observer du myosis dans les mêmes conditions.

Nous avons observé également dès nos premières recherches qu'une première instillation bien que négative, prépare une réaction très forte lors d'une deuxième ou seulement d'une troisième épreuve. Depuis, nous avons attribué ce phénomène à une *anaphylaxie locale.*

Il nous a paru intéressant de connaître l'*influence d'une cure thérapeutique à la tuberculine sur l'oculo-réaction*, et réciproquement. D'une façon générale, une injection de tuberculine ravive une réaction conjonctivale éteinte depuis quelques jours. Quant à l'influence qu'un traitement préalable à la tuberculine peut exercer sur l'oculo-réaction, elle est très variable.

Il ne nous a pas semblé que le rappel de l'oculo-réaction par une injection thérapeutique de tuberculine, soit une contre indication à l'emploi des deux méthodes chez un même sujet, contrairement à l'opinion exprimée par S. Lévy.

L'oculo-réaction n'est pas exempte de danger. On sait qu'elle s'accompagne parfois de *complications oculaires variées.* Mais, à s'en tenir à son phénomène habituel, la dilatation des vaisseaux de la conjonctive, il est assez intense pour qu'on éprouve le besoin de le modérer. Nous avons préconisé dans ce but, l'instillation précoce d'un collyre à 1/3000e d'*adrénatine.*

Ce premier travail sur l'ophtalmo- réaction soulève une question relative au mécanisme pathogénique et à la signification de l'oculo-réaction.

Elle a fait l'objet des recherches suivantes :

II. — **Discussion sur l'ophtalmo-réaction à la tuberculine.**

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 12 novembre 1907.

III. — **Ophtalmo-réaction à la tuberculine au cours de la syphilis.**

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 3 décembre 1907.

IV. — **Etude comparative sur l'ophtalmo-réaction à la tuberculine et la séro-réaction agglutinante bacillaire** (en collaboration avec M. G. Debombourg).

Mémoire in *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 janvier 1908.

V. — **Sur le mécanisme de l'oculo-réaction à la tuberculine. L'oculo-réaction est-elle spécifique ?**

Soc. de Biologie, 25 janvier 1908.

VI. — **Nouvelles considérations sur le mécanisme et la valeur spécifique de l'oculo-réaction à la tuberculine.**

Soc. de Biologie, 2 mai 1908.

VII. — **Oculo-réaction et tuberculino-thérapie.**

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 23 juin 1908.

VIII. — **Comparaison de la cuti-réaction, de l'oculo-réaction et de la séro-réaction bacillaire dans quelques dermatoses, lupus, psoriasis** (en collaboration avec MM. J. Nicolas et P. Gauthier).

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 30 juin 1908.

IX. — **Sur l'oculo-réaction à la tuberculine. Recherches d'ensemble présentées au VI[e] Congrès de la Tuberculose**, Sections I et II. Washington, 28 septembre (5 octobre 1908).

X. — **Comparaison de l'oculo-réaction et de la séro-réaction chez les vieillards** (en collaboration avec MM. P. Courmont et Bérard).

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 11 mai 1909.

Cherchant à nous renseigner sur le point de savoir si l'oculo-réaction à la tuberculine est spécifique ou non, nous l'avons appliquée sciemment sur des malades et sur des animaux sous le coup d'une affection non tuberculeuse.

Sur le terrain clinique, au cours d'affections non tuberculeuses telles que la fièvre typhoïde, nous avons observé des oculo-réactions positives. Nous en avons inféré que la réaction oculaire à la tuberculine se produisait surtout chez des individus en état d'*intoxinisation*, c'est-à-dire dont l'organisme est imprégné et *sensibilisé par une toxine quelconque, pourvu qu'elle jouisse de propriétés vaso-dilatatrices.*

En effet, l'oculo-réaction provoquée par la tuberculine, poison vaso-dilatateur, est la preuve de la sensibilité exquise du système nerveux à produire ce phénomène vasculaire. Or, cette sensibilité spéciale résulte de l'imprégnation antérieure du système nerveux par un poison dont l'effet est identique.

Expérimentalement, on obtient une oculo-réaction analogue chez des lapins non tuberculeux imprégnés progressivement par des toxines vaso-dilatatrices, telles que la tuberculine, les toxines éberthienne, staphylococcique et diphtérique.

La toxine éberthienne même *sensibilise* le lapin à un plus haut degré. La toxine diphtérique engendre la même aptitude à réagir. Les produits solubles du staphylocoque agissent de la même façon, mais plus lentement.

Voici encore d'autres faits : Deux chevaux producteurs de sérum antidiphtérique et maintenus à l'état d'immunisation depuis plus de douze ans par des injections périodiques, ont présenté une oculo-réaction positive à la tuberculine. Deux autres chevaux fournissant du sérum antitétanique, ont donné aussi des oculo-réactions positives, toutefois un peu moins vives que les précédents. De plus, les chevaux chez qui l'immunisation vis-à-vis des effets d'une toxine est le moins développée, sont ceux chez qui, en général, l'oculo-réaction à la tuberculine est le plus marquée. Ainsi, un cheval à qui on administrait la première série des injections de toxine diphtérique (doses de 1 à 3 cc. m.), a offert une réaction oculaire bien plus vive que ses congénères fournissant un sérum préventif pour le cobaye à 1/75000e.

Donc, à un moment donné d'une *imprégnation toxinique*, des

sujets non tuberculeux ont présenté une *réaction oculaire positive* pouvant faire conclure à tort à l'existence d'une tuberculose en évolution. Le déterminisme du phénomène conjonctival montre que l'oculo-réaction à la tuberculine n'est pas spécifique, et qu'elle ne possède pas, en conséquence, une valeur révélatrice absolue.

Notre attention a été retenue quelque temps par la réaction chez les *syphititiques* non tuberculeux. Chez ces malades, l'oculo-réaction fait défaut lorsqu'ils sont atteints d'accidents primitifs ; elle se montre positive chez les syphilitiques secondaires en pleine poussée ; elle est négative chez les syphilitiques qui semblent faiblement infectés.

Il est remarquable de constater que les réactions positives se montrent tardivement, comme s'il fallait que l'intoxinisation préalable existât à un degré assez élevé.

Notre interprétation sur l'origine toxinienne de l'oculo-réaction a été corroborée depuis par les faits recueillis par Entz, Gluntz, Ludmersen et Glenny, Baur, et notre maître et ami, le professeur J. Nicolas.

En effet, Entz a observé des cuti-réactions positives à la toxine diphtérique sur des enfants diphtériques et tuberculeux. Gluntz a vu 75 % des tuberculeux avoir une réaction cutanée positive à la tuberculine, et 50 % avec d'autres toxines ; sur 126 enfants, 68 % ont réagi à la tuberculine, 42 % à la toxine diphtérique, 36 % à la toxine paratyphique. Ludmersen et Glenny ont obtenu des réactions locales et thermiques à la malléine, chez des chevaux sains imprégnés par les poisons diphtériques, tuberculeux, streptoccocciques, pyocyaniques, etc. Les ictériques imprégnés par les sels biliaires et atteints de troubles hépatiques, ont présenté entre les mains de Baur, une oculo-réaction nette. Enfin, tout récemment, le professeur Nicolas a constaté que 90 % des syphilitiques non tuberculeux avaient une cuti-réaction positive, et même présentaient une réaction thermique à la tuberculine.

Puis, nous avons étudié *comparativement*, au point de vue de leur valeur clinique l'*oculo-réaction et la séro-réaction.*

Souvent, ces deux réactions se rencontrent chez le même indi-

vidu. Parfois, au contraire, l'une existe, l'autre est absente. Enfin, l'une l'emporte en intensité sur l'autre.

Dans les cas où les réactions sont discordantes, l'analyse des symptômes et de l'évolution clinique nous a fait attribuer à l'oculo-réaction et à la séro-réaction une signification différente. L'*ophtalmo-réaction* témoignerait de l'*intoxinisation de l'organisme* par la tuberculine ; la *séro-réaction* serait la preuve, ainsi qu'on l'admet généralement pour les réactions agglutinantes, d'un acte de *défense de l'économie*, et son intensité mesurerait le degré d'immunisation du sujet à l'égard du bacille de la tuberculose.

Il serait trop long de discuter les faits que nous avons recueillis chez le vieillard, avec notre maître et ami le professeur agrégé P. Courmont ; ils viennent donner une confirmation à ces idées.

Dans la pratique, il semble donc qu'à un moment donné de l'évolution d'une tuberculose, une oculo-réaction positive et une séro-réaction négative comportent un pronostic douteux. L'inverse indiquerait une évolution favorable. L'égalité des deux phénomènes prouverait un état d'équilibre indifférent de l'économie, celui-ci pouvant évoluer vers la guérison ou vers l'aggravation, suivant la nature favorable ou défavorable des influences qui agiront sur lui.

Le rapprochement des deux réactions nous éclaire en quelque sorte sur le *bilan réactionnel de l'organisme.*

Tels sont le mécanisme et la signification que nous attribuons à l'oculo-réaction. Toutefois, dans une question aussi complexe, on ne saurait proposer des conclusions définitives.

Cependant, nous estimons que les deux procédés envisagés méritent confiance et peuvent s'entr'aider dans les cas difficiles. Néanmoins, nous accordons la préférence à la séro-réaction :

1° Parce qu'elle est plus constante dans l'ensemble des cas, ce qui lui vaut une supériorité au point de vue du diagnostic (*Séro-diagnostic*).

2° Parce qu'elle est plus nuancée dans un même cas, et possède pour ce motif une valeur pronostique (*Séro-pronostic*).

3° Parce qu'elle est constante à un moment donné d'une évo-

lution morbide et peut être répétée aussi souvent que cela est utile sans le moindre inconvénient.

4° Parce qu'elle peut être appliquée à chercher la nature d'un épanchement séreux soupçonné tuberculeux (*Séro-diagnostic local*).

5° Parce qu'elle est plus inoffensive et moins désagréable pour le malade.

En résumé, nous différons des promoteurs de l'oculo-réaction sur la nature intime du processus des phénomènes qui la caractérisent. Mais, sauf quelques réserves sur la valeur relative de la méthode, nous pensons comme eux qu'elle peut être employée utilement en clinique.

XI. — Statistiques concernant la séro-réaction agglutinante tuberculeuse, l'ophtalmo-réaction et l'intra-dermo-réaction à la tuberculine.

Province Médicale, n° 34, p. 349, 21 août 1909.

Les conclusions par lesquelles nous terminions l'analyse des publications précédentes sur la valeur comparative de l'oculo-réaction et de la séro-réaction ne reposent pas seulement sur des considérations théoriques, elles se dégagent encore des statistiques ci-après :

Sur *138 cas de tuberculose pulmonaire ou tuberculose pleurale cliniquement certaine*, nous avons relevé pour l'oculo-réaction et la séro-réaction les pourcentages suivants :

Résultats	Oculo-Réaction	Séro-Réaction
—	—	—
Positifs	73, 9 %	78,2 %
Négatifs	17, 3 %	15,9 %
Douteux	8, 6 %	5 49 %

Si on examine les résultats obtenus sur des malades simplement *suspects de tuberculose*, la supériorité est encore en faveur de la séro-réaction, car ces deux méthodes d'exploration s'expriment par les chiffres suivants :

Résultats	Oculo-Réaction	Séro-Réaction
—	—	—
Positifs..................	62.9 %	74,3 %
Négatifs..................	32,3 %	19,3 %
Douteux..................	4,8 %	6,4 %

En envisageant la gamme, si utile à connaître, de l'intensité des réactions, l'avantage appartient toujours à la séro-réaction.

Nous avons mis l'intra-dermo-réaction en parallèle avec la séro-réaction prise comme terme de comparaison. Dans cette dernière partie de notre étude, l'intra-dermo-réaction s'est montrée chez l'adulte inférieure à la séro-réaction. Cette conclusion se dégage du tableau ci-dessous :

Résultats	Intra-Dermo-Réaction	Séro-Réaction
—	—	—
Positifs.........	43,3 %	78,3 %
Négatifs........	43,2 %	16,2 %
Douteux........	13,5 %	5,5 %

Pour terminer par une vue d'ensemble sur la valeur et l'utilisation clinique des diverses réactions révélatrices de l'infection ou de l'intoxication tuberculeuse, nous donnons ci-dessous les statistiques auxquelles nous avons collaboré et qui ont été présentées par notre maître, M. P. Courmont, à la récente conférence de la tuberculose à Stockholm.

	Séro-réaction agglutinante bacillaire	Tuberculine		
		Sous-cuti réaction	Oculo réaction	Cuti réaction
Tuberculeux pris en bloc.	84 %	91 %	80 %	67 %
Tuberculeux avancés...	toutes sont fréquemment négatives			
Suspects de tuberculose.	67 %	57 %	60 %	82 %
Malades non tuberculeux.	37 %	49 %	25 %	33 %
Sujets sains............	23 %	50 %	18 %	50 %

e) *Immunisation antituberculeuse.* *Traitements spécifiques.*

L'immunisation antituberculeuse.

Rapport présenté à la 12e section (Sciences Médicales) du Congrès de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences, Lyon, 27 août 1906).

Rédigé à la demande du professeur Teissier, président de la section, ce rapport présente l'état du problème de l'*immunisation passive* et *active* contre la tuberculose.

La partie consacrée aux propriétés acquises par le sérum des animaux soumis à l'immunisation active et aux effets de ce sérum sur des tuberculeux, est la plus étendue. Elle comprend l'exposé de nombreuses recherches personnelles. Nous avions eu, en effet, l'occasion d'étudier nous-même dans le laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté de Lyon, ou à l'hôpital, plusieurs points relatifs à ce sujet. Nous avions également assisté aux travaux faits à Lyon, par S. Arloing, Guinard, P. Courmont.

Nous avons fait remarquer que les sérums obtenus par l'immunisation active sont doués surtout du pouvoir antitoxique. Ils possèdent, en outre, l'aptitude de réveiller l'activité des agents défensifs de l'organisme, particulièrement celle des leucocytes.

Il existe un rapport direct entre l'intensité du *pouvoir chimiotactique* et celle du *pouvoir antitoxique*, et même du *pouvoir agglutinant* d'un sérum antituberculineux.

Aussi, à raison de la présence de ces différentes propriétés dans ces sérums, nous les regardons, non comme le seul et unique moyen thérapeutique en qui le tuberculeux doive placer tout son espoir, mais comme un adjuvant précieux des autres méthodes phtisiothérapiques.

La *sérothérapie* nous semble donc *surtout antitoxique*. Elle est efficace contre les accidents qui relèvent de l'intoxication tuberculeuse, qui dictent ses indications cliniques. Pour bien marquer cette propriété dominante, nous avons proposé, à la suite de S. Arloing et Guinard, d'appeler de tels sérums, *sérums antituberculi-*

neux, de préférence à sérums antituberculeux. Nous avons eu la satisfaction de voir ce terme adopté par M. Jousset, dans un travail publié en décembre 1909 à la Société de Biologie.

Quant à l'*immunisation active*, nous l'avons brièvement résumée en faisant remarquer qu'elle reposait sur la notion de la variabilité de la virulence tuberculeuse, de l'atténuation naturelle du virus dans certaines lésions de la tuberculose humaine. enfin de l'atténuation expérimentale du bacille tuberculeux introduite dans la science par S. Arloing.

Les essais de vaccination sur les animaux de l'espèce bovine, poursuivis à cette époque par plusieurs auteurs, y sont rappelés. Mais, comme ils donnaient lieu encore à des appréciations très divergentes, nous ne sommes pas entré à leur propos dans des détails trop circonstanciés.

Le sérum antituberculeux exerce-t-il une influence sur la marche de la température au cours de la tuberculose expérimentale ?

Société de Biologie, 19 novembre 1904.

La sérothérapie antituberculeuse, au point de vue clinique, découle presque exclusivement des propriétés antitoxiques des sérums. Elle agit surtout sur les accidents toxiques (fièvres, sueurs, diarrhées), et cela d'autant plus que le cas envisagé est pur d'associations microbiennes secondaires.

Nous avons cherché à vérifier ce fait en ce qui concerne la température qui, on le sait, est attribuée à l'action pyrétogène sinon de la tuberculine, du moins de poisons analogues sur l'organisme du tuberculisé.

Il semblait qu'un sérum très antitoxique *in vitro*, vis-à-vis de la tuberculine et appelé pour cela sérum antituberculineux pourrait exercer une action sur la courbe thermique dans la tuberculose expérimentale.

Dans deux cas observés chez le chien, le sérum antituberculineux s'est montré inactif sur la température. La courbe thermique n'a pas différé de ce qu'elle est ordinairement chez les animaux témoins, bien que le sérum ait été inoculé à la dose totale de 40 c.c., donnée soit par fraction 15 fois répétée de 2 c.c., soit à la

dose massive de 10 c.c., et que le traitement sérothérapique ait été poursuivi par périodes sériées correspondant au développement initial ou à l'évolution des lésions tuberculeuses expérimentales. Ces résultats négatifs, si différents de ceux obtenus en clinique humaine, s'expliquent vraisemblablement par la sévérité de l'infection expérimentale et l'espèce du sujet.

Sur quelques cas de tuberculose pulmonaire traités par le sérum de Marmorek.

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 21 décembre 1909.

Nous avons appliqué le sérum de Marmorek sur un certain nombre de malades de la clinique de M. le Professeur Teissier.

Tous ces malades étaient des tuberculeux avancés avec fièvre, sueurs, diarrhée, anorexie, vomissements, insomnie, tachycardie, dyspnée toxique. Ils avaient une expectoration très abondante. riche en bacilles.

Le sérum, sur des malades de cette nature, n'a pas déterminé une amélioration réelle et durable de l'état du poumon. Cependant. chez tous, on a vu, à des degrés divers, mais toujours nettement, se modifier et s'amender les symptômes d'intoxication, et diminuer la quantité des crachats. De sorte que le sérum de Marmorek s'est montré à nos yeux, et dans ces cas de tuberculose avancée, plus antitoxique qu'antibacillaire.

Son action a été moins locale que générale, ainsi que le prouvent les *réactions humorales consécutives à son emploi* et que nous avons mises en lumière, savoir : Augmentation du pouvoir agglutinant du sérum, augmentation du nombre des globules rouges et des leucocytes neutrophiles à trois et quatre noyaux. Cette réaction leucocytaire, tendant à un retour à la normale de ce qu'Arneth a appelé « la figure du sang » est particulièrement intéressante.

C'est sur le terrain clinique une constatation analogue à celle que nous avons faite expérimentalement sur l'action du sérum spécifique antituberculeux vis-à-vis des leucocytes.

Ces faits prouvant la valeur antitoxique prédominante du sérum spécifique viennent confirmer, dix ans après, la justesse des idées émises par MM. S. Arloing et Guinard, en 1900, au Congrès inter-

national de Médecine de Paris. Nous nous sommes fait à nouveau le défenseur de ces idées dans notre rapport sur l'Immunisation antituberculeuse.

Quoiqu'il en soit, le sérum antituberculeux est, dans beaucoup de cas, de par ses actions multiples sur l'organisme, un agent auxiliaire important dans la thérapeutique de la tuberculose.

Dans des essais parallèles qu'il poursuivait dans son service hospitalier, notre maître, M. le Professeur Roque, est arrivé à des conclusions tout à fait superposables aux nôtres.

Sur les accidents aigus survenant au cours du traitement sérothérapique antituberculeux (Anaphylaxie sérique), (en collaboration avec M. F. Dumarest).

Soc. d'études scientifiques de la tuberculose, 11 mars 1909.

Il ne s'agit pas ici des petits accidents sériques qui surviennent au cours du traitement sérothérapique de la tuberculose, mais de troubles beaucoup plus graves que nous avons eu l'occasion d'observer dans trois cas.

Ces troubles n'ont pas entraîné la mort des malades, cependant ils ont marqué le début d'une aggravation progressive des accidents pulmonaires.

Chez un premier malade ayant parfaitement toléré le sérum, d'abord en lavements, puis en injections sous-cutanées, on observa un beau jour, au moment où l'on finissait de pousser une injection, des troubles très inquiétants : lipothymie, quasi-syncope, avec alternatives de congestion extrême ou de pâleur de la face, tachycardie, pouls incomptable, oppression vive, troubles de la vue, sueurs profuses, sensation de compression thoracique et de mort imminente.

Chez un second malade recevant depuis assez longtemps des injections sous-cutanées de sérum, au décours d'une tuberculose caséifiante à évolution subaiguëe, injections d'ailleurs médiocrement tolérées, une dernière piqûre produisit, avant même que l'injection fut entièrement poussée : syncope, tachycardie, oppression, sueurs profuses et ascension brusque de la température

vers 40°. Pendant plusieurs heures, état grave avec obnubilation, troubles sensoriels et douleur aiguë dans le bas ventre. Ces accidents très dramatiques disparurent rapidement, car, le lendemain, tout rentrait dans l'ordre.

Le troisième cas se rapporte à une personne sous le coup d'un épisode infectieux aigu, accompagné de phénomènes toxiques. On fit plusieurs injections rectales de sérum, de 5 c. c. d'abord, puis de 3 c.c.. Malgré la décroissance des doses, les injections produisaient une forte hyperthermie, accompagnée de céphalée violente, de vertiges et de sueurs profuses. On dut cesser le traitement.

Ces malades avaient été soumis à l'action de sérums différents. Nous nous sommes demandé quelle était *la cause de ces accidents aigus*.

D'ailleurs, elle n'est pas liée à l'usage de tel ou tel sérum, puisque les sérums qui ont causé ces accidents étaient d'une origine différente. Par contre, l'état des malades nous a paru devoir retenir l'attention, au moins comme facteur prédisposant, car les sujets qui ont eu les accidents les plus sérieux, les mieux caractérisés, étaient des tuberculeux porteurs de lésions profondes et étendues, dont l'état général laissait beaucoup à désirer. De plus, nous avons été frappés de voir ces accidents se manifester postérieurement aux premières injections ; de sorte, qu'en éloignant plusieurs hypothèses qui ne résistent pas à l'examen, les accidents sériques en question nous semblent pouvoir être rattachés à l'*anaphylaxie* créée par les premières injections.

On a dit que les phénomènes graves d'anaphylaxie sérique seraient sûrement évités si le sérum était administré par la *voie rectale*, au lieu d'être injecté dans le tissu conjonctif souscutané. Notre observation III démontre que cette opinion est erronée, puisque le sérum, toujours donné en lavement, a déterminé néanmoins des symptômes dont la gravité augmentait avec le nombre des injections.

f) *Prophylaxie*

Le dispensaire antituberculeux de Lyon (en collaboration avec MM. Lesieur et André).

Congrès de l'Alliance d'hygiène sociale, Lyon, 13-16 mai 1907.

Ce travail est une sorte de rapport dans lequel est exposée la participation du dispensaire dans la lutte antituberculeuse à Lyon. Cet établissement, organisé en grande partie d'après le type Calmette, constitue un des organes de l'Institut bactériologique. Il s'occupe des tuberculeux indigents de la ville de Lyon, leur donne des soins médicaux et des aliments, les fait visiter par des enquêteurs ouvriers, assure la désinfection de leur linge, ainsi que la désinfection du logement, au cours de la maladie ou en cas de décès. Il est donc un rouage important dans la prophylaxie et dans la lutte contre la tuberculose, maladie sociale.

B. — DIPHTÉRIE

Influence de divers milieux nutritifs sur la végétabilité et la virulence du bacille de Lœffler (en collaboration avec M. J. Nicolas).

Société de Biologie, décembre 1899.

Il est très important, pour la préparation et l'entretien du pouvoir antitoxique chez les chevaux producteurs de sérum antidiphtérique, de posséder des milieux nutritifs qui favorisent la végétabilité et conservent la virulence du bacille spécifique, afin d'obtenir en peu de temps des toxines très actives. De là, l'utilité des recherches de la nature de celles que nous avons poursuivies.

Nous avons remarqué que le bouillon préparé selon la formule de M. Massol est plus favorable à la *végétabilité* que le bouillon

ordinaire. Le bouillon ordinaire, contenant 1/10e de sérum humain, est plus favorisant que le bouillon Massol, et le bouillon contenant 1/10e de sérum de cheval normal l'est encore davantage.

Au cours de nos expériences, la *virulence* des trois échantillons de bacilles avec lesquels nous avons travaillé s'est très notablement accrue.

Il faut faire une part aux réensemencements fréquents des cultures et une autre au milieu nutritif. Le bouillon Massol et le bouillon sérum de cheval paraissent jouir, sous ce rapport, d'un pouvoir très intéressant.

Action exercée par l'ozone sur le bacille de la diphtérie et sur sa toxine (en collaboration avec M. Marc Troude).

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, février 1903.
Soc. de Biologie, février 1903.
Mémoire in *Arch. d'Elec. Méd.*, février 1903.

Dans ces derniers temps, l'ozone a été préconisé comme un agent bactéricide très puissant sur les microbes en suspension dans les liquides. C'est la raison pour laquelle nous avons entrepris ce travail.

En faisant passer à travers une *culture* de bacilles de la diphtérie 468 litres d'air ozonisé à 0 mill. 25 d'ozone par litre, soit une quantité totale d'ozone de 118 mill., on ne détruit pas les bacilles diphtériques en évolution dans la culture, mais on diminue légèrement le pouvoir végétatif des bacilles. On atténue aussi la virulence d'une façon considérable, au point que 1/2 cc. de la culture n'entraîne pas la mort des cobayes, alors que la dose mortelle de la culture non modifiée est de 1/10e de cc.

Dans le cas où l'inoculation entraîne la mort des sujets, ceux-ci succombent plus tardivement et n'offrent que des lésions locales.

Nous avons eu l'idée de rechercher l'action que l'ozone pourrait exercer sur la *toxine* diphtérique. Cette partie du travail nous a montré que l'action exercée sur la toxine par 60 litres d'air ozonisé à 0 mill. 25 par litre est nulle, tandis qu'en élevant la quantité

d'air ozonisé à 150 litres, la toxine est sensiblement modifiée, et encore davantage, si la quantité d'air ozonisé dépasse 200 litres.

Dans le premier cas, la toxine ozonisée laisse survivre l'animal dix jours, alors que le cobaye témoin succombe en vingt-quatre heures. Dans le second cas, la survie du cobaye est illimitée, même après l'inoculation d'une dose de toxine dix fois plus forte que la dose mortelle de toxine intacte.

Nous n'insisterons pas sur la technique que nous avons suivie pour obtenir l'air ozonisé et le diriger sur les cultures et la toxine. Cette technique est exposée dans un mémoire des *Archives d'Electricité Médicale*.

On conçoit les applications pratiques qui découlent de ces faits expérimentaux.

Essais d'immunisation expérimentale contre le bacille de Lœffler et ses toxines par l'ingestion de sérum antidiphtérique (en collaboration avec M. J. Nicolas).

Société de Biologie, octobre 1899.

Mémoire in *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, janvier 1900.

Divers auteurs ont proposé de substituer la voie digestive à la voie sous-cutanée pour l'administration des antitoxines diphtériques ou tétaniques.

Si le sérum antidiphtérique conservait dans ces conditions toute son efficacité, nous serions en présence d'un progrès considérable au point de vue pratique, permettant d'éviter au patient la douleur, les risques d'infection ou de suppuration et même les accidents sériques.

Malheureusement cette tentative à laquelle s'adjoignirent Charrin, Gibier, Carrière, de Minicis, ne reçut pas confirmation dans diverses recherches expérimentales dont les nôtres.

Effectivement, en introduisant du sérum dans l'estomac du cobaye, dans le but d'obtenir une immunisation préventive contre les effets d'une inoculation ultérieure, soit de culture complète, soit de toxine diphtérique, l'immunisation a été obtenue exceptionnellement.

Nous pensons que, dans ces cas exceptionnels, la sonde qui servait à l'introduction du sérum a pu érailler les premières voies digestives et déterminer une sorte d'inoculation directe d'une petite quantité de sérum dans le tissu conjonctif, ce qui expliquerait la survie passagère de quelques sujets.

A supposer que cette explication ne soit pas plausible, l'immunisation par le tube digestif ne saurait être susceptible d'applications étendues, car elle semble irrégulière dans son apparition. Enfin, elle s'est montrée insuffisante dans les cas rares où on a pu la constater.

Etude cytologique sur les pleurésies diphtériques expérimentales (en collaboration avec le professeur J. Courmont).

Société de Biologie, janvier 1901.

MM. Widal et Ravaut ont pratiqué en 1901 l'examen cytologique du liquide séro-fibrineux épanché dans les plèvres du cobaye qui meurt à la suite de l'inoculation sous-cutanée de la toxine diphtérique. Ils ont constaté au sein de cet épanchement la présence à peu près exclusive des *lymphocytes*.

Notre travail a confirmé les résultats publiés par MM. Widal et Ravaut et introduit une notion nouvelle, à savoir que chez le cobaye tué par l'inoculation d'une culture complète de bacilles de Lœffler, l'épanchement renferme presque exclusivement des mononucléaires.

La *mononucléose* est donc la formule de l'épanchement pleural dans la diphtérie expérimentale.

C. — CHARBON SYMPTOMATIQUE

Propriétés chimiotaxiques du sérum immunisant contre le charbon symptomatique et sa neutralisation par l'acide lactique.

Société de Biologie, juin 1901.

Le professeur S. Arloing a préparé un sérum qui jouit, à des degrés divers, de propriétés curatives, préventives et antitoxiques

contre le charbon symptomatique. Nous avons voulu savoir si le sérum possédait des propriétés chimiotaxiques positives à l'égard des leucocytes. Dans ce but, nous avons inclus dans le péritoine du lapin des sacs de baudruche chargés, les uns de sérum anticharbonneux fourni par une génisse, les autres de sérum ordinaire d'un animal de l'espèce bovine.

Le sérum anticharbonneux a manifesté un *pouvoir chimiotaxique* huit fois plus grand que celui du sérum normal, soit 389 leucocytes contre 49.

S. Arloing et Cornevin avaient observé que l'adjonction d'une petite quantité d'acide lactique à la sérosité virulente du charbon symptomatique rendait l'inoculation de cette sérosité plus certaine. Ils en avaient conclu à l'exaltation de la virulence par l'acide lactique. MM. Nocard et Roux, après avoir constaté l'exactitude du fait lui-même, en donnèrent une autre explication. Ils avaient pensé que l'acide lactique altérait les éléments anatomiques dans le foyer de l'inoculation et que les éléments lésés n'opposaient plus de résistance à l'action du bacille virulent. L'acide lactique n'agirait-il pas en éloignant purement et simplement les leucocytes qui tendraient à envahir le foyer de l'inoculation ?

Nous avons constaté effectivement que l'*acide lactique*, que l'on sait doué de propriétés chimiotaxiques négatives, mélangé au sérum anticharbonneux dans les proportions de 1/50[e] à 1/100[e], neutralise en grande partie les propriétés chimiotaxiques de ce sérum, à tel point qu'il n'appelle plus que 85 leucocytes au lieu de 389.

A dose plus forte et à la température de 38°, l'acide lactique détermina une sorte de gélification du sérum. Dans ces conditions, toute action chimiotaxique est suspendue.

L'action neutralisante que le sérum anticharbonneux exerce dans un mélange de sérum et de virus inoculé sous la peau s'expliquerait, peut-être, par l'afflux des leucocytes au point d'inoculation sous l'influence de la propriété chimiotaxique du sérum.

D. — FIEVRE TYPHOIDE

I — **Recherches expérimentales sur les troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde.**

X[e] *Congrès Français de Médecine interne*, Genève, septembre 1908.

II. — **Recherches histologiques expérimentales sur la myocardite typhique** (en collaboration avec MM. Rieux et de Lagoanère).

Société de Biologie, 17 décembre 1908.

III. — **Troubles cardiaques produits par la toxine typhique pure ou combinée à d'autres toxines microbiennes** (en collaboration avec M. de Lagoanère).

Société de Biologie, 9 janvier 1909.

Les manifestations cardiaques au cours de la dothienentérie, bien étudiées au point de vue clinique, sont encore discutées quant à leur mécanisme pathogénique.

Parmi les hypothèses émises pour expliquer la fréquence insolite des troubles du cœur au cours de certaines épidémies typhiques, on s'est demandé si des infections associées au typhus (staphylococcie, streptococcie, etc.) ne pourraient pas aider à la réalisation de cette forme cardiaque de l'infection éberthienne.

C'est pourquoi nous avons étudié plus particulièrement, au moyen de la méthode graphique, les conséquences d'une infection mixte typho-staphylococcique. Les intoxications expérimentales ont été pratiquées chez le chien par injections intraveineuses. La *toxine typhique* a produit des accidents marqués du côté du cœur, pouvant aller jusqu'à son arrêt en diastole, ainsi que M. le Professeur Chantemesse l'avait vu en 1900 avec Lamy, sur le cœur isolé de la grenouille, à tel point qu'on peut la dire douée d'une action plus cardiaque que vasculaire. Par contre, la

toxine staphylococcique agit plus sur les vaisseaux, dont elle amène la vaso-dilatation avec un profond abaissement de la tension, que sur le cœur ; elle semble donc douée d'un pouvoir plus vasculaire que cardiaque. Lorsque chez le même animal, on pratique des *injections alternatives des deux toxines*, chacune d'elles garde d'abord ses effets propres, puis l'empoisonnement prend une allure mixte participant des actions des deux poisons. Enfin, l'intoxication réalisée avec un *mélange préalable in vitro des toxines*, comporte des manifestations plus vasculaires que cardiaques : la staphylotoxine semble prédominer sur la typhotoxine. Dans ces expériences, l'infection associée typho-staphylococcique n'a pas aggravé les troubles cardiaques normalement produits par l'action des produits solubles du bacille typhique.

Ces faits peuvent sembler paradoxaux en apparence. Toutefois, il faut rappeler que le Professeur Potain considérait l'infection associée typho-grippale comme ne comportant pas une aggravation de pronostic ni une évolution plus lente de la maladie.

M. Siredey a publié des observations opposées.

Les présentes recherches ne permettent pas de trancher le différent en faveur de l'une ou de l'autre opinion, la grippe et la staphylococcie étant des infections différentes par leurs agents. De plus, l'intoxication aiguë simultanée typho-staphylococcique réalisée expérimentalement ne saurait être étroitement comparée à l'infecion typhique naturelle évoluant par la suite sur un terrain antérieurement imprégné par les toxines du virus grippal.

Nous ne nous sommes pas bornés à ces recherches. Nous avons envisagé, avec M. de Lagoanère, l'association de la *toxine streptococcique*, aux deux poisons étudiés jusqu'ici. Si chez le chien, les toxines d'Eberth provoquent surtout des troubles du rythme cardiaque (action cardiaque), celles du staphylocoque ont plutôt une action hypotensive (action vaso-motrice), et celles du streptocoque des effets respiratoires et tardivement cardio-frénateurs avec hypotension assez accusée.

L'association de ces divers poisons détermine plus sûrement des troubles cardiaques et leur imprime une plus grande intensité.

Les toxines du streptocoque renforcent les effets de celles de l'Eberth et les rendent plus précoces. Celles du bacille d'Eberth sensibilisent l'organisme vis-à-vis du poison streptococcique.

Les produits solubles du staphylocoque sont plus hypotenseurs lorsqu'ils sont donnés à un sujet ayant déjà reçu les deux autres toxines dont ils favorisent eux-mêmes l'action.

Dans l'injection d'un mélange des trois toxines considérées, on ne relève pas d'action prédominante de l'une d'entre elles.

L'action du pneumogastrique sur le cœur n'est pas sensiblement modifiée au cours de ces divers empoisonnements microbiens.

Ces faits expérimentaux prouvent à l'évidence que les troubles cardiaques de la fièvre typhoïde peuvent, dans certains cas, être fonction de l'action dynamique du poison typhique seul ou associé sur l'ensemble du système neuro-myocardique, attendu que dans nos expériences, des lésions histologiques n'ont pas eu le temps de se produire. Ainsi sont confirmées les recherches de Chantemesse et Widal, de Chantemesse et Lamy, sur les troubles fonctionnels du cœur dans la dothiénentérie.

Cependant, transportant nos recherches dans le domaine de l'histologie expérimentale, nous nous sommes demandé si les associations toxiques en question influenceraient le *développement des lésions du myocarde par le poison Eberlhien*, mis en évidence par les intéressants travaux de Landouzy et Siredey, de Weill et Barjon, etc.

Pour cela, nous avons étudié d'abord les lésions produites sur la fibre myocardique par la toxine du bacille d'Eberth sur le myocarde du lapin, puis, à titre de comparaison, les lésions produites par les toxines staphylococcique et streptococcique, et enfin par ces toxines associées.

Ces études ont été faites *in vivo*, c'est-à-dire sur le cœur d'un animal qui avait reçu des poisons par la voie sous-cutanée, et *in vitro*, c'est-à-dire sur les myocardes immergés dans les toxines pures isotoniques et dans le sérum d'animaux empoisonnés par la toxine typhique.

La méthode histologique que nous avons suivie est celle mise en pratique par Castaigne et Rathery, dans leurs travaux sur le rein.

1° *In vivo*, la *toxine du bacille d'Eberth* détermine la congestion du myocarde et corrélativement une hyperleucocytose interstitielle et diffuse. La fibre musculaire est presque normale ;

on note simplement un état un peu flou de la striation et une légère augmentation de volume du cytoplasme périnucléaire.

Somme toute, lésions de myocardite interstitielle.

La *toxine streptococcique* exerce une action à peu près identique. Quant à la *toxine staphylococcique*, elle se montre beaucoup plus offensive : le noyau des fibres musculaires est nettement hypertrophié, la partie contractile et la zone périnucléaire sont atteintes, enfin, on observe de la dissociation segmentaire.

2° *In vitro*, la toxine d'Eberth altère le protoplasma et y détermine un état vacuolaire vrai. Pas d'action sur le noyau, ni sur la soudure des segments de Weissmann.

La toxine streptococcique a une action analogue. Quant à la toxine staphylococcique, elle agit avec intensité sur le noyau et le protoplasme.

Toutes ces lésions se retrouvent dans le myocarde immergé dans le mélange de ces trois toxines.

3° Le *sérum des animaux empoisonnés par la toxine typhique* exerce une action histolytique analogue à l'action décrite ci-dessus, mais portée à un degré plus élevé. On observe une véritable cardiolyse en dehors de toute altération attribuable à l'osmo-nocivité.

Ces faits permettent de supposer dans l'organisme malade l'élaboration secondaire, dans certaines conditions, de poisons cardiolysants qui se déverseraient dans le sérum sanguin. Dans ces circonstances, on serait autorisé à qualifier le sérum sanguin de *sérum cardiotytique.*

E. — HUMEURS DE L'ORGANISME

Il nous a paru que certaines de nos recherches sur le *sang* et le *sérum sanguin*, devaient être rattachées à nos autres travaux sur la tuberculose. Nous renvoyons donc à ce chapitre ce qui a trait aux variations leucocytaires, aux pouvoirs bactéricide, agglutinant, antitoxique du sérum sanguin, etc.

Des variations dans la rapidité de la coagulation du sang.

Société de Biologie, juin 1901.

On avait signalé, depuis longtemps, que le sang extrait des vaisseaux se coagule d'autant plus vite qu'il est recueilli plus loin du début de l'hémorrhagie. Dernièrement, M. Milian avait observé la coagulation sur du sang qui s'était écoulé à travers une plaie cutanée et avait admis l'intervention d'une substance coagulante fournie par les cellules de la peau.

Ayant fréquemment l'occasion d'observer les phénomènes qui se passent dans le sang après la sortie des vaisseaux, à la suite des saignées pratiquées sur des chevaux producteurs de sérum antidiphtérique, nous avons constaté, une fois de plus, que la coagulation était plus lente dans les masses sanguines recueillies au début de la saignée, plus prompte dans les masses sanguines recueillies vers la fin de l'opération

Nous avons remarqué, en outre, que la rétraction du caillot était toujours plus prompte et plus complète dans les masses sanguines dont la coagulation s'était effectuée le plus lentement. Nous ne saurions partager entièrement les idées de M. Milian en ce qui touche l'intervention d'une substance sécrétée par les cellules cutanées dans la rapidité de la coagulation. Dans nos observations, en effet, le sang coulait de l'intérieur d'une énorme veine (veine jugulaire du cheval) dans de grands récipients stérilisés, en passant à travers un trocart métallique dont l'extrémité n'avait jamais été en rapport direct avec les éléments de la peau, attendu qu'il était plongé dans la veine à la faveur d'une large incision faite préalablement dans le tégument ; et cependant, les phénomènes se sont passés de la même manière que dans les observations de M. Milian.

Au surplus, nos conclusions ont été corroborées ultérieurement par M. Arthus.

I. — **Influence de la mucine sur le bacille de Lœffler et sur sa toxine.**

Société de Biologie, décembre 1901.

II. — **Action de la mucidine sur les microbes aérobies et anaérobies.**

Société de Biologie, mars 1902.
Province Médicale, mars 1902.

III. — **Recherches sur le pouvoir bactéricide et antitoxique de la mucine.**

Mémoire in *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mars 1902.

Le mucus est un agent protecteur des plans limites de l'organisme. Sa production paraît universelle chez les êtres vivants, puisqu'il se montre en abondance dans les cultures microbiennes, comme l'ont établi les recherches de Charrin et Desgrez, de von Behring, de Babès, de Weyl, etc. Son rôle protecteur, chez les animaux supérieurs, est dû à une propriété germicide, comme l'ont dit Würtz et Lermoyez et plusieurs autres observateurs. Si ce mucus joue un rôle bienfaisant sur les surfaces muqueuses, il est fort nuisible introduit dans les vaisseaux. MM. Charrin et Moussu ont signalé que le mucus dilué injecté dans les veines du lapin à la dose de 0 gr.05 à 0.15 centg. par kilog déterminait la mort et communiquait au sang une coagulabilité excessive, même pendant la vie.

Les animaux invertébrés, à corps mous, tels que les limaces, sont protégés aussi par un mucus abondant. Louis Dor a montré que ce mucus avait des propriétés coagulantes énergiques.

M. Dor et M. Lavocat ont fait subir à la mucine des limaces rouges des modifications qui l'ont rendue soluble. Ils ont distingué la mucine soluble sous le nom de mucidine. C'est ce produit dont nous avons étudié les propriétés bactéricides en lui accordant néanmoins la désignation de mucine.

Ajoutons, cependant, que nous avons étudié aussi comparativement les propriétés du mucus frais emprunté à la muqueuse respiratoire du cheval, suivant la technique de MM. Charrin et Moussu.

Nos recherches se divisent en deux grands groupes : 1° *Action sur les Microbes ; 2° Action sur les toxines microbiennes.*

1° Dans l'action sur les *microbes*, nous avons distingué l'influence sur la végétabilité et l'influence sur la virulence.

Les microbes exposés à l'action de la mucine ont été le bacille diphtérique, le bacille du charbon, le bacille de la tuberculose et le bacille d'Eberth, parmi les aérobies ; le vibrion septique et le bacille du charbon symptomatique, parmi les anaérobies.

Associée aux bouillons de culture, la mucine exerce sur les microbes aérobies et anaérobies une action *dysgénésique*, à petite dose, action qui, à la longue, peut devenir bactéricide. Cette action est plus marquée sur les microbes aérobies que sur les microbes anaérobies. A l'état de pureté, la mucine est impropre à la culture des microbes; mais pour peu qu'on lui ajoute du bouillon, par exemple dans la proportion de 1/4, elle se prête à l'évolution de quelques germes.

Quant à l'action de la mucine sur la virulence des germes, elle varie avec les espèces microbiennes, et surtout suivant que les microbes sont pourvus ou dépourvus de spores. Nous n'entrerons pas dans les détails. Nous nous contenterons de dire qu'à la suite d'un contact assez prolongé, *in vitro*, tous les bacilles, même les microbes à spores, perdent leur virulence. D'une manière générale, on peut donc dire que l'action *bactéricide* de la mucine est d'autant plus marquée que plus grande est la durée du contact.

Il faut remarquer que cette action dysgénésique et bactéricide, qui est incontestable, ne peut s'exercer qu'*in vitro* ; jamais *in vivo.*

2° Nous avons cherché si la mucine exerçait une action neutralisante comme une antitoxine, ou une action modificatrice comme une zymase, sur la toxine diphtérique et sur la tuberculine. Nous avons donc associé *in vitro* la mucine à ces *toxines*, à la tempéra-

ture ordinaire et à une température inférieure à 60°, ou bien directement *in vivo*. Nos expériences nous ont permis de conclure que la mucine n'est douée d'*aucune action antitoxique*, soit à la température ordinaire, soit à des températures comprises entre 38° et 52°. Elle n'est pas non plus modificatrice des toxines à la manière des zymases.

DEUXIÈME PARTIE

PATHOLOGIE GÉNÉRALE, CLINIQUE MÉDICALE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A. — TUBERCULOSE GASTRIQUE

Des ulcérations tuberculeuses de l'estomac. — Etude clinique, expérimentale et anatomo-pathologique (9 planches hors texte et 1 figure dans le texte).

Thèse inaugurale, Lyon, 1902.
Récompensée par l'Académie de Médecine, 1903.

A lire les traités classiques, les ulcérations tuberculeuses de l'estomac étaient pour ainsi dire des curiosités, tellement on les croyait rares. M. Marfan déclarait, en 1887, n'avoir trouvé, dans la science, que douze cas certains de cette affection. M. Letorey, M. Batsère, en 1901, parvinrent à réunir 35 observations. A propos d'un cas que nous avons eu l'occasion d'observer, et de documents que nous avons pu trouver dans le laboratoire d'anatomie pathologique de Lyon, nous avons résolu de nous consacrer, sous la direction de MM. les professeurs Tripier et J. Paviot, à l'étude de cette question.

Et d'abord, en compulsant avec soin un grand nombre de publications scientifiques, nous avons pu réunir *140 observations d'ulcérations tuberculeuses de l'estomac* auxquelles nous avons *ajouté 7 observations inédites* que nous ne pouvons songer à analyser ici. Sans être fréquentes, les ulcérations tuberculeuses de l'estomac ne sont donc pas absolument rares.

Notre travail, comptant environ 400 pages, est divisé en trois parties : l'une clinique et anatomo-pathologique ; l'autre expérimentale ; la troisième est consacrée à la pathologie comparée.

I

Clinique. — Anatomie Pathologique

De l'ensemble des documents que nous avons recueillis, nous nous sommes efforcé de dégager des *notions étiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques* aussi précises que possible.

On avait cru, jusqu'à présent, les ulcérations tuberculeuses plus fréquentes chez l'enfant. En réalité, celui-ci n'est pas plus atteint que l'adulte, mais le sexe masculin est plus souvent frappé que le sexe féminin.

Les *conditions étiologiques générales* semblent avoir une faible importance dans la production de ces lésions. Il faut surtout chercher les relations avec la tuberculose. Or, sous ce rapport, et toute proportion gardée, la tuberculose miliaire coïnciderait plus souvent avec les ulcérations gastriques que la phtisie pulmonaire chronique.

Cette affection reste souvent silencieuse, et les *symptômes gastriques* qui l'accompagnent, sauf l'hématémèse qui n'existe que dans 1/10e des cas, ne sont nullement caractéristiques. Il n'y a pas lieu de s'en étonner, car les malades, porteurs de ces ulcérations, sont le plus souvent des tuberculeux avancés chez qui le clinicien est habitué à voir des formes infiniment variées de troubles gastriques, cortège classique de la période ultime de la phtisie pulmonaire, tels que vomissements, gastralgie, anorexie, etc.

L'absence de symptômes caractéristiques, l'existence habituelle de troubles gastriques chez les tuberculeux, font que l'on néglige souvent à l'autopsie d'examiner soigneusement et systématiquement l'estomac. On a donc dû laisser ainsi passer inaperçues un bon nombre d'ulcérations tuberculeuses de l'estomac qu'un examen nécropsique plus attentif aurait fait certainement découvrir. Ajoutons que, bien rarement, la perforation de l'estomac vient compliquer la maladie et causer une péritonite mortelle.

En conséquence, le *diagnostic* clinique est presque toujours impossible. Seule, l'hématémèse peut éveiller l'attention et mettre sur la voie.

Le *traitement* est, le plus souvent, dirigé par les indications qui se présentent ; il n'a rien de spécifique ; une tentative de Pétruschky, où la tuberculine a fait la base du traitement, n'a pas été renouvelée.

L'*anatomie pathologique* nous montre que la région prépylorique est le siège ordinaire des lésions. Habituellement unique, l'ulcère tuberculeux typique se présente avec une forme circulaire ; ses bords épaissis, dentelés, en remparts, minés en dessous par le processus ulcératif, ont une allure spéciale. Il succède à un foyer tuberculeux intra-pariétal ; des tubercules de la muqueuse peuvent l'accompagner. Sous le microscope, il a les caractères d'une ulcération creusée en plein tissu caséeux (Voir fig. 3). Les oblitérations vasculaires par endartérite sont fréquentes au niveau de la lésion. On trouve de rares bacilles de Koch dans les parois de l'ulcère. Dans le voisinage, on constate assez régulièrement une hypertrophie des formations lymphoïdes de la muqueuse. Ces ulcérations s'accompagnent toujours de la tuberculisation des ganglions lymphatiques périgastriques.

Ces ulcérations typiques, dont l'origine tuberculeuse est incontestable, ne sont pas les seules ulcérations de cette nature qui peuvent exister dans l'estomac. On peut encore rencontrer des ulcérations qui ont été primitivement semblables aux ulcérations typiques et qui se sont dépouillées peu à peu du tissu tuberculeux caractéristique, si bien qu'on ne voit plus sur les parois de l'ulcère aucun élément spécifique. Nous insistons enfin sur la possibilité de rencontrer, cliniquement, dans l'estomac d'un tuberculeux d'autres ulcérations médiatement tuberculeuses. En effet, les

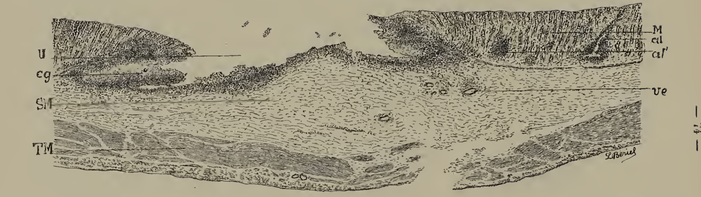


Fig. 3

Homme. — Coupe verticale d'une ulcération tuberculeuse typique de l'estomac chez un phtisique.

U, Ulcération gastrique; M, muqueuse; SM, sous-muqueuse; TM, tunique musculeuse; cg, caséum et cellule géante; al, al', amas lymphatiques hypertrophiés; ve, vaisseaux avec infiltration cellulaire périphérique.

pertes de substance que nous avons en vue sont constituées par une nécrose superficielle de la muqueuse et reconnaissent une origine toxique ou tuberculineuse, au même titre que d'autres ulcérations gastriques reconnaissent une origine toxémique.

De sorte que nous sommes amené à donner le nom d'*ulcération tuberculeuse de l'estomac à toute perte de substance de la muqueuse gastrique produite sous l'influence de l'infection tuberculeuse.*

II

PATHOGÉNIE. — EXPÉRIMENTATION

L'anatomie pathologique nous a donc révélé trois variétés d'ulcérations tuberculeuses de l'estomac. Nous avons alors abordé le problème délicat de la *pathogénie* de ces lésions.

La contamination directe de l'estomac par les bacilles contenus dans les crachats que le tuberculeux ingère s'est présentée la première à l'esprit. Ensuite, étant donnée l'existence de la tuberculose péritonéale, on a pensé qu'un tubercule développé dans la séreuse pouvait envahir peu à peu la tunique musculeuse et la tunique muqueuse de l'estomac.

Si la contamination directe de la muqueuse paraît assez probable au premier abord, on peut lui objecter que l'estomac possède des moyens de défense naturels très efficaces représentés par le mucus et le suc gastrique. Mais on n'a pas manqué de faire remarquer que les fonctions de l'estomac sont, d'ordinaire, profondément troublées chez les tuberculeux avancés. A la propagation du tubercule de la séreuse à la muqueuse, on peut opposer la rareté du tubercule dans les tissus musculaires et le développement plutôt extérieur que prend habituellement le tubercule sous-péritonéal. Ces considérations d'ordre pathogénique nous conduisaient forcément à envisager aussi l'infection de la muqueuse par la voie sanguine ou par la voie lymphatique.

On remarquera la similitude d'aspect des lésions spontanées et expérimentales.

Il était donc indiqué, pour faire un choix scientifique entre ces diverses hypothèses, d'entreprendre des *expériences sur les animaux*.

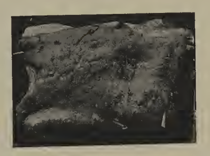


Fig. 4

Bœuf. — Ulcère tuberculeux spontane de la caillette, aspect macroscopique (grandeur naturelle).

Le relief visible sur le bord droit de la pièce est constitué par l'anneau pylorique.

Nos expériences personnelles, au nombre de trente, ont été pratiquées sur des veaux, des moutons, des chiens, des lapins et des cobayes. Sur ces animaux divers, nous avons tenté de produire

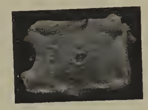


Fig. 5

Chien. — Ulcère tuberculeux expérimental de la region pylorique obtenu à la suite d'une tuberculisation par voie sanguine.

des ulcérations tuberculeuses de l'estomac en adoptant plusieurs modes d'inoculation. Nous avons fait ingérer des bacilles après avoir altéré la muqueuse, mécaniquement ou chimiquement, ou modifié la réaction de l'estomac par des alcalis ou des acides, ou modifié la nutrition de la muqueuse, soit en liant des branches de

l'artère coronaire stomachique, soit en coupant les nerfs du plexus gastrique ; nous avons injecté les bacilles dans les veines, dans l'aorte au-dessus du tronc cœliaque, ou bien plus ou moins profondément dans l'épaisseur des parois mêmes de l'estomac, après avoir ouvert la cavité abdominale.

Nous ne pouvons pas insister sur les suites complètes de toutes les inoculations. Nous dirons seulement que nous avons obtenu plusieurs fois la reproduction expérimentale des ulcérations tuberculeuses de l'estomac, et que ces résultats positifs n'ont jamais succédé, soit à l'ingestion des bacilles, soit à leur insertion sous la tunique séreuse, mais bien à l'injection des bacilles dans le système circulatoire sanguin, seule ou associée à une intoxication par la tuberculine, ou encore à l'inoculation sous la muqueuse gastrique.



FIG. 6

Chien. — Coupe de l'ulcère tuberculeux de la figure 5.

1 et 1', bords de l'ulcération constitués par un lambeau de muqueuse 2, couche mince de cellules épithéliales tendant à recouvrir le fond de la lésion ; 3, nappe de cellules rondes ou épithélioïdes au sein de laquelle se creuse un diverticule linéaire s'enfonçant en pleine couche musculeuse.

On peut voir sur les figures 5 et 6 l'aspect macroscopique et la coupe histologique d'un ulcère expérimental obtenu chez un chien, par inoculation de bacilles dans le sang.

L'étude des effets d'une inoculation intrapariétale dans le quatrième estomac (caillette) du veau nous permet de saisir l'évolution du processus ulcératif tuberculeux (voir fig 7).

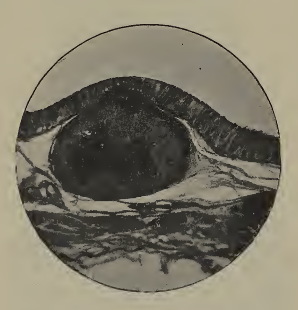


Fig. 7

Veau. — Tubercule de la paroi gastrique après inoculation locale

Le tubercule dont le centre est caséeux pénètre dans la muqueuse sous forme d'une calotte semi-lunaire.

A droite, sur le bord de la figure, un tubercule caséeux situé en pleine couche musculaire, ne peut, pour cette raison, envahir la muqueuse.

Il s'agit d'une petite masse tuberculeuse développée dans le tissu conjonctif sous-muqueux ; cette masse fait saillir la muqueuse dans la cavité de l'estomac en poussant plus ou moins devant elle la *muscularis mucosæ ;* elle est caséeuse dans son centre, épithélioïde et parsemée de cellules géantes à sa périphérie. Le mécanisme qui aboutira à la formation d'une ulcération est ici éclatant. Cette masse tuberculeuse fait disparaître la couche musculaire de

la muqueuse et s'introduit par sa zone embryonnaire dans la couche glanduleuse.

Il n'y a pas encore d'ulcération, mais déjà en ce point d'affleurement du tubercule, la couche glandulaire est tuberculeuse dans sa profondeur.

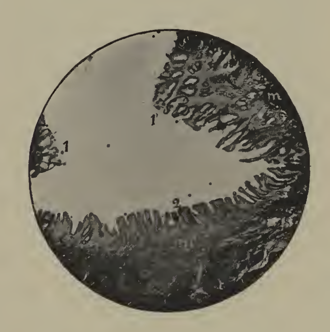


Fig. 8

Chien. — Fausse ulcération tuberculeuse. — Coupe verticale de la dépression de la muqueuse prépylorique située en I de la fig. 9.

1 et 1' muqueuse gastrique formant les bords de la dépression, et 2, recouvrant le fond. M et M', *muscularis mucosæ*; T, tubercule situé en plein tissu inflammatoire.

Parfois, et ce n'est pas là un des aspects les moins curieux des altérations gastriques d'origine tuberculeuse, il n'y a pas ulcération véritable. Sous l'influence de la rétraction exercée à la face profonde de la muqueuse par un tissu inflammatoire parsemé de tubercules miliaires ou en voie de sclérose, la muqueuse s'est invaginée pour ainsi dire. Il en résulte donc simplement une fausse

ulcération que le microscope permet d'identifier facilement (voir fig. 8).

L'étude histologique du résultat des inoculations sous-séreuses nous a montré que ces inoculations ne doivent pas envahir la paroi de l'estomac et provoquer une ulcération tuberculeuse de la muqueuse avec perforation complète de l'organe. Car, toutes les fois qu'on fait des coupes des parois de l'estomac, au niveau d'un point où la face péritonéale porte des granulations tuberculeuses, on est frappé, ainsi que nous avons pu le constater chez l'homme, de voir ces lésions, d'aspect si vivace, s'arrêter au premier faisceau de la musculeuse gastrique et s'y aplatir comme une balle.

Enfin, dans nos infections expérimentales, nous avons obtenu les *ulcérations toxémiques ou toxiques*, que nous avons signalées sur l'homme (voir fig. 9).

Là, à aucun moment, n'ont existé des lésions typiques dans la paroi ; là, pas d'embolie microbienne venant créer le foyer initial ; l'action ulcérative est exercée sur la muqueuse de l'estomac par la toxine tuberculeuse contenue dans le sang.

Ces ulcérations sont multiples, plus superficielles, parfois de simples exulcérations (voir fig. 10). Elles surviennent toujours cliniquement et expérimentalement chez des sujets profondément intoxiqués par la bacillose.

Leur mode de production semble toutefois être double. Toujours les vaiseaux sont en jeu ; mais tantôt, ils ne font qu'apporter aux éléments anatomiques un liquide nourricier très chargé en toxi-tuberculine, et amener ainsi leur destruction ; tantôt, au contraire, ce sont les parois vasculaires elles-mêmes, continuellement baignées par un poison microbien, qui sont profondément altérées. Alors, ces parois deviennent le siège d'une prolifération dont le terme ultime aboutit à l'oblitération de la lumière du vaisseau, avec toutes ses conséquences. On peut également invoquer l'élimination du poison tuberculeux par la région gastro-duodénale pour expliquer ces exulcérations toujours si nombreuses, analogues à tout prendre comme allure et localisations aux ulcérations des toxi-infections (érysipèle, brûlures, pneumococcie, intoxication aiguë diphtérique, etc.).

Ces exulcérations toxiques d'origine tuberculeuse se rapprochent au point de vue clinique, pathogénique et anatomique, de



Fig. 9
Chien. — Ulcérations toxiques de la région pylorique (consécutives a des tuberculinations répétees).



Fig. 10
Chien. — Coupe verticale d'une ulcération toxique tuberculinique (2 de la fig. 9).

1, couche glandulaire normale ; 2, couche glandulaire altérée ; les tubes déchiquetés sont diminués de moitié en hauteur ; sclérose légère interglandulaire ; 3, *muscularis mucosæ* ; 4, sous-muqueuse.

cette variété particulière d'érosion de la muqueuse gastrique, décrite et individualisée par le Professeur Dieulafoy en 1899 et appelée par lui *exulceratio simplex*. Elles sont aussi pathogéniquement homologue de ces ulcérations gastriques d'essence toxinique qui se rencontrent dans l'appendicite, la pneumococcie entre autres.

III

Pathologie comparée.

Les ulcérations tuberculeuses de l'estomac ont été signalées principalement dans la caillette des animaux de l'espèce bovine, plus exposés, d'ailleurs, la tuberculose, et chez lesquels la maladie prend une extension considérable. Mais, ainsi qu'en pathologie humaine, ces lésions étaient regardées comme des raretés. Nos recherches bibliographiques ne nous ont livré que dix observations. Nous avons été assez heureux pour ajouter une observation personnelle ; il s'agissait d'un ulcère de la caillette trouvé chez un bœuf atteint de tuberculose généralisée, saisi à l'abattoir de Lyon. L'anatomie pathologique nous a montré que cet ulcère appartenait à la variété typique, c'est-à-dire qu'il présentait à son fond et à son pourtour des édifications tuberculeuses (voir fig. 4). Elle nous a montré encore des lésions vasculaires importantes, comme on les trouve dans les ulcères de l'homme. De sorte, qu'il nous était permis de supposer que les ulcérations tuberculeuses de l'estomac des ruminants reconnaissaient la même pathogénie que celles de l'estomac humain et offraient les mêmes variétés.

Nous avons eu également l'occasion de faire l'étude anatomo-pathologique de trois nouveaux cas d'ulcérations tuberculeuses de la caillette, chez la vache. Ces trois nouveaux cas, recueillis en peu de temps, nous font croire que ces ulcérations sont assez fréquentes dans l'espèce bovine, et que leur nombre s'accroîtrait rapidement, si on mettait dans leur recherche le soin et la persévérance nécessaires.

Par un hasard heureux, ces trois cas que nous avons communiqués à la *Société des Sciences vétérinaires de Lyon* (octobre

1903), nous fournissent chacun un exemple des *trois variétés d'ulcérations* que nous avons observées chez l'homme et obtenues expérimentalement.

Ainsi, dans le cas que nous avons désigné sous le n° I, l'ulcération est creusée *en plein tissu caséeux* et, dans le tissu sous-muqueux, autour de vaisseaux atteints d'endartérite végétante et de périartérite, on trouve des amas embryonnaires, premiers vestiges des édifications tuberculeuses. Dans le cas n° II, à côté de tubercules caséeux intra-muqueux, existe une petite ulcération à bords saillants et légèrement minés en dessous, dans laquelle on ne trouve *pas trace de lésions histologiques tuberculeuses* ; on constate seulement une infiltration embryonnaire et de l'endartérite disséminée. Dans le cas n° III, les lésions revêtent l'aspect d'*érosions superficielles d'origine tuberculineuse*, embrassant seulement une certaine épaisseur de la muqueuse.

Dans ce dernier exemple, existe une nécrobiose manifeste de la couche superficielle de la muqueuse et des glandes. Le tissu conjonctif intertubulaire resté en place est parfois envahi par de petites cellules rondes et par des tourbillons de tissu fibreux ; pas de lésion tuberculeuse nette au niveau de ces ragades superficielles. Ces ulcérations correspondent donc aux trois variétés anatomo-pathologiques et cliniques que nous avons établies précédemment.

Toutes ces ulcérations ont été trouvées chez des animaux atteints de tuberculose généralisée ; toutes renferment de l'endartérite oblitérante ; par conséquent, nous rattacherons leur pathogénie à une infection bacillaire ou à une intoxication venue par la voie sanguine.

IV

Conclusions. — Les divers types d'ulcérations tuberculeuses.

En somme, l'étude histologique des lésions expérimentales a démontré que ces dernières se divisaient aussi en trois variétés identiques à celles que nous avons observées chez l'homme. Les

caractères sont les mêmes. Certaines ulcérations portent encore la signature de la tuberculose ; d'autres l'ont perdue par une sorte d'énucléation des granulations tuberculeuses ; chez toutes, les lésions vasculaires, les lésions d'endartérite sont constantes et semblent occuper une place prééminente, non dans la production du tubercule proprement dit de la muqueuse, mais dans l'ulcération de la muqueuse. Nous attribuons l'altération de l'endartère aux toxines secrétées, *in loco*, par les bacilles de Koch, et encore aux toxines secrétées dans des foyers éloignés et emportées par le courant sanguin.

Il nous paraît légitime d'admettre, au triple point de vue clinique, anatomo-pathologique et expérimental :

1° Des ulcérations gastriques *typiques* creusées en pleine néoplasie tuberculeuse.

2° Des ulcérations gastriques *atypiques* dont les parois ont perdu la signature histologique originelle.

3° Des ulcérations gastriques *toxi-tuberculeuses*, véritables exulcérations de nature toxinienne, tuberculineuse.

4° Enfin, de *fausses ulcérations*, au niveau desquelles la muqueuse n'est point ulcérée..

De tous ces faits, nous avons conclu que l'ulcération de la muqueuse gastrique infectée ou profondément altérée, à raison de la *bacillémie* ou de la *toxémie tuberculeuses* préexistantes, s'achève sous l'influence des altérations vasculaires de l'endartérite oblitérante.

Nous expliquons par cette *pathogénie sanguine et vasculaire* ce fait d'ordre clinique que les ulcérations de l'estomac ne sont jamais les premières ni les seules lésions tuberculeuses chez le malade, que celui-ci est toujours atteint de phtisie pulmonaire ou d'une autre localisation tuberculeuse. Nous expliquons, enfin, la fréquence plus grande des lésions ulcéreuses de l'estomac dans les cas de tuberculose miliaire généralisée, où l'infection par l'intermédiaire de la voie sanguine est évidente et capitale.

B. — OBSERVATIONS DIVERSES

Cirrhose tuberculeuse graisseuse hypertrophique — Augmentation du volume du foie datant de quatre ans. — Tuberculose pulmonaire discrète de date récente.

Soc. des Sc. Méd. de Lyon, mars 1902.

A l'autopsie d'une malade se plaignant, depuis quatre ans, de troubles hépatiques accompagnés d'hépatomégalie, on a trouvé une cirrhose tuberculeuse graisseuse hypertrophique dont la nature fut confirmée par l'examen histologique. Les poumons présentaient des lésions discrètes de tuberculose pulmonaire dont les premiers symptômes remontaient à une année environ.

Il est intéressant de noter que, dans ce cas, il n'existait aucun antécédent alcoolique, et qu'il n'est pas possible d'incriminer non plus l'alcoolisme thérapeutique comme cause productrice de l'altération hépatique. Cette observation rentre donc dans la catégorie des faits étudiés par MM. Hanot et Gilbert, sous le nom d'hépatite tuberculeuse graisseuse hypertrophique et confirme la notion que la tuberculose peut, à elle seule, avoir la même influence pathogénique qu'on lui faisait partager autrefois avec l'alcoolisme.

Péritonite tuberculeuse avec poussée suraiguë ayant simulé une appendicite.

In thèse de Sotty, Lyon 1901.

Une femme, souffrant de façon transitoire mais depuis longtemps, dans la région de la fosse iliaque droite, est prise brusquement de phénomènes péritonéaux (vomissements, ballonnement du ventre, température élevée, etc.), simulant par leur localisation et leur allure une poussée appendiculaire de la plus haute gravité. L'analogie est complétée par les sensations tactiles données par la palpation de l'abdomen.

On pratiqua une laparotomie qui révéla l'existence d'une poussée aiguë de granulations miliaires sur le péritoine et d'une masse de péritonite fibro-caséeuse chronique dans la région cœcale.

La malade succomba et les constatations anatomiques confirmèrent les notions acquises pendant l'intervention chirurgicale.

Sur la cytologie des épanchements pleuraux (en collaboration avec M. le Professeur J. Courmont).

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, mars 1902.

A l'époque où l'on réunissait tous les matériaux destinés à confirmer les recherches de MM. Widal et Ravaut sur la cytologie des épanchements pleuraux, nous avons étudié, au point de vue clinique ,plusieurs cas où il existait du liquide dans la plèvre. Pour chaque malade, on a employé les nouvelles méthodes d'investigation clinique (cytologie, ensemencement du liquide pleural, laquage du sang, séro-agglutination, perméabilité pleurale, cryoscopie, etc., etc.).

Dans de brèves conclusions générales, basées sur dix observations, nous avons confirmé les résultats de MM. Widal et Ravaut, en ce qui concerne l'importance diagnostique de la présence des placards endothéliaux dans les hydrothorax et de celle de la lymphocytose dans les pleurésies tuberculeuses (pleuro-tuberculose primitive de M .le Professeur Landouzy).

Nous n'avons pas eu l'occasion de rencontrer des pleurésies aiguës non tuberculeuses qui auraient probablement offert une formule à polynucléaires.

Etude des propriétés humorales dans un cas de pleurésie tuberculeuse mortelle : polynucléose anormale ; séro-pronostic défavorable (en collaboration avec MM. P. Courmont et A. Cade).

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 9 juin 1908.

Le pronostic des épanchements tuberculeux est le plus souvent très obscur. Pour l'éclairer, la clinique est entrée dans les voies

nouvelles consistant à faire l'étude des propriétés toxiques agglutinantes, anaphylactiques et bactéricides des liquides pleuraux. L'étude approfondie d'un cas qui s'est présenté à la Clinique médicale de M. le Professeur J. Teissier, nous a permis de formuler un certain nombre de conclusions relatives à la solution de ce problème difficile :

1° La polynucléose, l'hypo-fibrinose et la disparition du pouvoir agglutinant d'un épanchement pleural semblent d'un mauvais pronostic ;

2° La polynucléose prédominante, ou même presque exclusive et constante dans un épanchement pleural, est une rareté, mais elle se rencontre dans certaines formes graves avec généralisation et évolution fatale de la tuberculose ;

3° L'hypo-fibrinose du liquide pleural se rencontre dans les cas graves ; l'absence de coagulation constatée à l'œil nu est un signe facile à observer et d'un mauvais pronostic ;

4° Le pouvoir agglutinant du liquide pleural a disparu lorsque l'aggravation s'est produite ; cette disparition du pouvoir agglutinant, coïncidant d'ailleurs avec un abaissement, puis une disparition de la fibrine, s'est montrée une fois de plus comme un signe de très mauvais pronostic ;

5° L'indépendance et même l'alternance du pouvoir agglutinant du sang et du liquide pleural vient appuyer la théorie de la formation des agglutinines *in loco* dans les séreuses, et, par conséquent, la notion du séro-diagnostic et du séro-pronostic local.

Méningite tuberculeuse et granulie au cours d'une broncho-pneumonie aiguë (**cytologie, cryoscopie, séro-agglutination, présence du bacille de Koch** (en collaboration avec M. J. Nicolas).

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, avril 1902.

L'apparition d'une méningite aiguë cérébro-spinale sur un sujet chez qui évolue parallèlement une broncho-pneumonie d'allure aiguë devait faire penser à une infection méningée relevant probablement du même agent microbien (pneumocoque), cause des manifestations pulmonaires. Grâce à l'emploi combiné des diver-

ses méthodes nouvelles d'exploration clinique, il a été possible d'affirmer, durant la vie, la nature tuberculeuse du processus méningé, nature qui fut confirmée par l'autopsie et l'examen histologique.

Par la ponction lombaire, deux fois répétée, on obtint un liquide céphalo-rachidien légèrement trouble dont la formule *cytologique* montra une très forte mononucléose (mononucléaires : 67, polynucléaires : 31 %) constituée à parties égales par les lymphocytes (34) et les mononucléaires (33). Une troisième ponction, pratiquée sur le cadavre, montra les chiffres suivants (lympho : 62, mono : 35 = 97 %, poly : 3 %). Ces formules impliquaient donc la nature tuberculeuse de la méningite.

La *cryoscopie* a confirmé cette notion, puisque MM. Widal et Ravaut ont montré que dans les méningites tuberculeuses le liquide céphalo-rachidien est hypotonique ; or, dans notre cas, $\Delta = -0°, 51$.

Le *séro-diagnostic* d'Arloing et P. Courmont a fourni une agglutination très positive à 1/5e, vis-à-vis du bacille tuberculeux, avec le sérum sanguin, alors que le liquide rachidien n'agglutinait pas.

Le *bacille de Koch* a enfin été recherché directement dans ce liquide. L'ensemencement sur sang gélosé n'a donné aucun résultat, tandis que l'inoculation de ce même liquide au cobaye a produit une tuberculisation généralisée de l'animal. Enfin, dans le liquide céphalo-rachidien retiré après la mort du malade, on a pu colorer des bacilles de Koch en quantité vraiment extraordinaire. Ce dernier fait est rare.

Il est donc très intéressant de noter ici la concordance de la cytologie, de la cryoscopie et du séro-diagnostic pour établir la nature tuberculeuse d'une méningite qu'on pouvait cliniquement supposer d'une autre nature.

Névralgie faciale double d'origine syphilitique. Guérison rapide par le traitement mercuriel.

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, mai 1902.

Des faits nombreux de névralgies syphilitiques ont été rapportés, entre autres par Gros, Lancereaux, Diday, Ricord, Vanlair, Obolenski, Fournier et Dieulafoy.

Chez une jeune femme pour laquelle l'infection spécifique était demeurée insoupçonnée, nous avons vu se produire une névralgie faciale gauche d'une violence extrême, étendue aux trois branches du trijumeau, s'accompagnant des phénomènes classiques et ayant résisté à toutes les médications analgésiques et à l'électrisation. Une température subfébrile a persisté pendant plus de trois semaines. Enfin, apparurent d'abord une roséole typique, puis une angine spécifique. Ces symptômes amenèrent à l'emploi des pilules de Dupuytren qui, en quelques jours, firent complètement disparaître la névralgie faciale.

Cette forme de névralgie faciale syphilitique étendue aux trois branches du trijumeau est rare. D'ordinaire, la névralgie sus-orbitaire est seule observée. En somme, ce cas est intéressant en ce qu'il montre qu'on doit toujours songer à la possibilité de l'origine syphilitique de certaines névralgies faciales et que, dans ces cas, le traitement mercuriel a une action héroïque et immédiate.

Traumatisme de l'orbite gauche par un coup de fourche. — Méningite à droite.

Bull. de la Soc. de Chirurgie de Lyon, 1900.

Un cultivateur reçoit un coup d'une fourche très acérée dans la région orbitaire externe *gauche*, où l'instrument pénètre à une certaine profondeur. Il en résulte une hémorrhagie immédiate, du côté de l'orbite et de la cavité nasale. Deux heures après l'accident, le malade perd subitement la vision de l'œil gauche. Après cinq jours de calme relatif, apparaissent brusquement des symptômes de méningite très nets : céphalalgie intense, délire, vomissements, raideur de la nuque, contracture. Deux jours plus tard, la mort survient au milieu d'accidents paralytiques généralisés.

L'autopsie permet de constater l'existence d'une méningite purulente étendue; mais, fait intéressant, elle est surtout développée autour de l'hémisphère du côté droit, c'est-à-dire du côté opposé au traumatisme. Cette localisation résulte du trajet suivi par la pointe de la fourche qui, ayant pénétré par l'orbite gauche, tra-

versa l'ethmoïde et atteignit la partie antérieure droite de la cavité crânienne sous l'extrémité antérieure du lobe frontal. Ce trajet oblique ne pouvait être soupçonné par l'examen de la plaie.

Hémiplégie gauche complète. — Contractures des membres supérieur et inférieur. — Trépidation épileptoïde du membre supérieur.

Société des Sciences Médicales de Lyon, novembre 1901.

Dans ce cas d'hémiplégie gauche complète des membres, moins accusée à la face où l'on notait seulement un léger signe de parésie, la cause anatomique devait être attribuée probablement à une artérite syphilitique ayant amené une lésion corticale au niveau de la zone rolandique.

Le membre inférieur gauche était contracturé et avait ses réflexes tendineux très fortement exagérés. Tandis qu'on notait la même contracture et une semblable exagération de la réflectivité tendineuse du membre supérieur gauche, il était possible de provoquer, au moindre attouchement brusque de ce membre, une violente trépidation épileptoïde dont l'intensité extrême et la durée insolite sortaient du cadre des manifestations analogues assez ordinairement constatables.

Un cas probable de rétrécissement congénital de l'aorte descendante (avec radiographies et tracés).

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, mai 1902.

Le rétrécissement congénital de l'isthme de l'aorte dont M. Barié a fait une si remarquable étude, en 1886, est une malformation assez rare pour que l'observation que nous avons faite sous la direction et comme collaborateur de nos maîtres, MM. Teissier et Roque, ait un réel intérêt.

Il s'agissait d'un jeune garçon de 13 ans, qui, tout à coup, à la suite de jeux un peu violents, fut pris de douleurs dans la région laryngée et de battements de cœur. On diagnostiqua une dilata-

tion de l'aorte et l'enfant fut mis au repos. Néanmoins, des troubles sérieux persistèrent. Ces troubles étaient de violents battements de cœur, une hypertrophie de cet organe, une tuméfaction pulsatile vers la fourchette sternale, un double souffle très net, fort et râpeux, pendant la systole, doux et aspiratif, pendant la diastole. Au niveau de la crosse aortique, le double souffle diffère, comme timbre et tonalité, de celui qui est perçu vers l'appendice xyphoïde. A la partie postérieure du thorax, dans la région scapulaire, on perçoit des masses moniliformes irrégulières, pulsatiles, surtout à gauche, communiquant à la peau une teinte légèrement bleuâtre et laissant entendre un souffle systolique net suivi d'un souffle diastolique faible. Absence de pouls veineux jugulaire. Pouls radial semblable des deux côtés, un peu bondissant ; pouls fémoral presque imperceptible ; pas de souffle de Durosiez. En somme, absence complète de signes périphériques d'insuffisance aortique. Pas davantage de signes de compression des nerfs à l'entrée de la poitrine. Sauf un essoufflement léger pendant l'exercice, ce jeune homme présente peu de troubles fonctionnels appréciables.

En présence de ces symptômes, on avait songé à une ectasie de l'aorte, du tronc brachio-céphalique et de la scapulaire postérieure; puis, à raison de la discordance des phénomènes circulatoires aux membres inférieurs et supérieurs, de l'absence de pulsations fémorales contrastant avec l'amplitude du pouls radial, on fut conduit à porter, avec MM. J. Teissier et Roque, le diagnostic de *rétrécissement congénital de l'aorte descendante au niveau de l'isthme.*

Ce diagnostic a été corroboré par l'aspect des radiographies de la face antérieure et de la face postérieure de la poitrine, montrant un cœur hypertrophié, une aorte dilatée concentriquement, avec sa crosse remontée vers la base du cou, et aussi une dilatation du tronc brachio-céphalique et de la sous-clavière. (Voir Fig. 11).

Il a été confirmé aussi par des tracés du choc précordial, de la pulsation radiale, de la pulsation de l'aorte à la base du cou, et des masses situées dans les régions scapulaires. Les tracés des pulsations artérielles n'ont pas les caractères qu'ils revêtent dans l'insuffisance aortique. Les tracés du choc précordial sont normaux ; on n'aperçoit qu'un léger allongement du retard des pul-

sations artérielles qui se rattache à l'ectasie générale du tronc aortique (Voir Fig. 12). Puisque les tracés n'accusent pas de lésions matérielles des orifices du cœur capables de produire les souffles signalés plus haut, il faut donc placer la cause de ces souffles en dehors du cœur. De là, l'idée d'un rétrécissement de l'aorte descendante au niveau de l'ithsme, qui se trouve justifié par

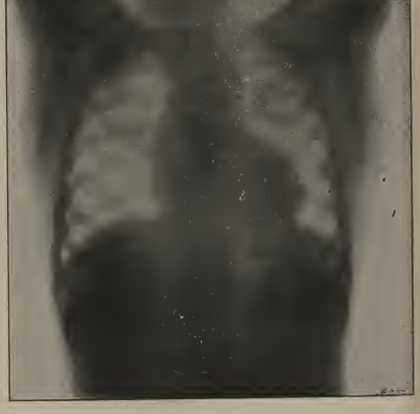


Fig. 11

Radiographie de la face antérieure du thorax d'un jeune garçon attcint de rélrecissemenl congénilal de l'isthme de l'aorte.

On voit l'augmentation de volume du cœur, le sillon auriculo-ventriculaire gauche plus accusé qu'à l'état normal, ainsi que l'énorme pédicule vasculaire qui surmonte la base du cœur et qui est constitué par la portion initiale dilatée de l'aorte.

la déchéance de la circulation artérielle dans les fémorales et par la dilatation des artères superficielles (artère scapulaire postérieure entre autres), dans un but de suppléance circulatoire.



Fig. 12

Traces montrant les caracteres et les rapports simultanés du choc de la pointe du cœur, du pouls radial et du pouls carotidien.

S, Ligne d'abscisse et secondes; C, Tracé du choc de la pointe; Pr, pulsation de l'artère radiale; Pc, pulsations de l'artère carotide; O, pulsations précordiales de l'oreillette; V, pulsations précordiales du ventricule; 1, repère passant par le début de la systole ventriculaire; *a*, repère passant par le début de la pulsation carotidienne; *b*, repère passant par le début de la pulsation radiale.

Nous rappelerons, en terminant, que le rétrécissement de l'aorte dans le point indiqué est dû probablement à l'oblitération prématurée du canal artériel.

Ectasie de la crosse aortique. — Compression du récurrent et de la bronche gauche. — Mort subite par rupture dans le péricarde.

Soc. des Sc. Méd. de Lyon, décembre 1900.

Cette observation a été l'objet d'une présentation à cause de la rupture intra-péricardique d'un anévrysme de l'aorte, terminaison relativement assez rare, puisque, dans leur article du Dictionnaire des Sciences Médicales, Ball et Charcot signalent seulement huit cas de mort par rupture dans le péricarde, sur 154 décès cau-

sés par la rupture d'un anévrysme de l'aorte. En effet, au point de vue clinique, elle n'a offert aucune particularité intéressante. L'affection avait été très bien diagnostiquée pendant la vie du malade, et elle était accompagnée des signes locaux et périphériques classiques.

La déchirure de la poche anévrysmale, sacciforme, volumineuse, développée à l'initium aortique, s'est faite au niveau de l'angle de réflexion du sac fibreux du péricarde sur l'aorte. Un processus très étendu et très important de guérison n'a pu enrayer l'extension de l'ectasie et la rupture, malgré un repos à l'hôpital remontant à un an et demi et un traitement approprié.

Endopéricardite infectieuse traitée par le collargol. — Guérison (en collaboration avec M. Stéphane Bonnamour).

Soc. des Sc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, octobre 1903.

Suppléant M. Mouisset, nous avons observé chez une femme enceinte de sept mois, des phénomènes endopéricardiques très accusés, au cours d'un état général infectieux de la plus haute gravité. Il existait un souffle systolique piaulant de l'orifice aortique et des frottements péricardiques de la base et de la région mésocardiaque. Après quelques jours durant lesquels l'état semblait désespéré, on pratiqua des frictions avec une pommade au collargol à 25 %. Coïncidence ou effet, bientôt, la température, d'abord très élevée (40°5), se mit à baisser en lysis, et la guérison, avec disparition des signes stéthoscopiques cardiaques, s'établit peu à peu.

A l'occasion d'un accouchement à terme d'un enfant vivant, la malade présenta brusquement des phénomènes infectieux puerpéraux, peut-être favorisés dans leur éclosion par l'infection antérieure si grave. Cette infection nouvelle fit réapparaître les phénomènes stéthoscopiques aortiques et péricardiques dont l'atténuation progressive suivit parallèlement le décours de l'infection *post partum*.

Ce nouvel exemple de disparition et de réapparition de signes stéthoscopiques témoigne de lésions inflammatoires cardiaques

se réveillant sous l'influence d'une nouvelle infection fébrile ; il est donc intéressant à plus d'un point de vue.

Enfin, le collargol semble avoir eu dans ce cas une action favorable sur la marche de l'infection. MM. Netter et Le Gendre ont rapporté des exemples analogues.

Rhumatisme polyarticulaire subaigu. — Mort avec complications pleuropulmonaires et péricardite généralisée non soupçonnée.

Société des Sciences Médicales de Lyon, novembre 1900.

Chez une jeune malade atteinte pour la quatrième fois de manifestations rhumatismales polyarticulaires subaiguës, on ne put diagnostiquer pendant la vie les altérations du péricarde qui furent rencontrées à l'autopsie. Quelques heures seulement avant la mort, survenue dans le collapsus cardiaque, il fut possible d'entendre à la base du cœur un double frottement peu accusé. Il existait pourtant des lésions de péricardite déjà anciennes et généralisées ayant amené une symphyse péricardique presque totale. Cette symphyse n'avait pu être soupçonnée cliniquement et même, en raison de la faible importance du frottement péricardique perçu à la base, on s'attendait à ne trouver qu'une plaque très minime de péricardite.

Enfin, sur la face postérieure du cœur, les adhérences péricardiques circonscrivaient une cavité assez large contenant un léger épanchement séreux, montrant ainsi la possibilité de rencontrer des péricardites à épanchement exclusivement postérieur, que la paracentèse du péricarde au lieu d'élection laisserait insoupçonnées.

Résultats anatomiques éloignés de l'opération de Bottini (avec deux figures).

Arch. Provinc. de Chirurgie, février 1903.

La section galvano-caustique de la prostate suivant la méthode de Bottini a été diversement appréciée.

La rétention de l'urine à laquelle elle doit remédier reparaissant parfois au bout d'un laps de temps variable et souvent assez court, on avait admis que la cicatrisation faisait toujours disparaître la brèche qu'on avait créée artificiellement.

Nous avons eu l'occasion de constater l'état du col vésical dans la région prostatique chez deux opérés de M. le professeur agrégé Rochet, qui ont succombé quinze et sept mois après l'opération Chez l'un des malades, l'incision persistait intacte, aussi profonde et aussi perméable qu'elle avait dû l'être immédiatement après l'opération ; chez l'autre, un pont de tissu fibreux réunissait en un point les deux lèvres de l'incision, mais laissait subsister un passage suffisant pour assurer l'écoulement de l'urine. Hâtons-nous d'ajouter que, chez ces deux malades, malgré la persistance de l'incision, on avait vu réapparaître au bout de quelques mois la dysurie et la rétention de l'urine, comme avant l'opération. Le retour de ces accidents ne peut donc pas être imputé, comme on l'a fait d'ordinaire, aux résultats essentiellement temporaires de l'opération de Bottini.

Il faut surtout chercher l'explication du côté de la prostate qui continue à grossir, en dépit de l'opération. Enfin, de nouveaux fibromes se forment sur d'autres points que celui incisé.

Résultats cliniques obtenus par l'emploi des corps gras chez les diabétiques.

Soc. de Biologie, 14 novembre 1908.

Il nous a paru intéressant de vérifier chez l'homme diabétique les résultats obtenus par M. Maignon, chez le chien glycosurique, sur lequel il avait constaté que le régime gras a pour effet de faire disparaître le sucre, d'abaisser fortement le taux de l'urée en épargnant la destruction d'albumine, et d'arrêter l'amaigrissement. Nos observations ont porté sur les formes cliniques les plus variées : diabète arthritique, diabète gras ou maigre, diabète goutteux, diabète traumatique et nerveux.

De leur ensemble, il résulte que chez le diabétique ingérant des corps gras, l'état général s'améliore en même temps que dimi-

nuent le sucre et l'acétone, que disparaît la polyurie, la polyphagie, la polydipsie, le taux de l'urée, etc.

Les petites glycosuries résistent davantage au régime gras que les glycosuries abondantes. Dans deux cas de glycosurie légère chez des goutteux, les symptômes diabétiques n'ont pas paru modifiés par cette thérapeutique.

L'émulsion huileuse administrée à nos malades était obtenue en agitant à froid pendant 3 à 4 jours, en présence de 3 cc. de lessive de soude, 600 gr. d'huile de sésame auxquels on ajoute 300 gr. d'eau distillée.

D'une façon générale, nos diabétiques ont reçu de 4 à 6 cuillerées à bouche par jour de cette préparation, prise le matin à jeun et 3 heures après chaque repas, ainsi que la dose de bicarbonate de soude nécessaire pour ramener au taux normal l'acidité urinaire qui s'élève du fait de l'ingestion des graisses.

On supprimait du régime alimentaire les substances capables de donner naissance à du sucre.

Ordinairement bien supportée, l'émulsion huileuse semble contre-indiquée, à raison des troubles digestifs qu'elle peut engendrer, chez les diabétiques dont les fonctions hépatiques laissent à désirer.

Ce travail peut paraître ne faire que remettre en évidence le régime gras chez les diabétiques entré depuis longtemps dans la pratique médicale (Cantani, Bouchardat, von Mering, Seegen, etc.). Il n'en est rien si l'on se reporte aux bases nouvelles sur lesquelles nous nous sommes appuyés. M. Maignon a démontré, ce qui n'était pas admis jusque-là, que les graisses ne semblent pouvoir se transformer en hydrate de carbone, pas plus chez le diabétique que chez les sujets sains. Ainsi après le jeûne elles sont incapables de reconstituer la réserve du foie et des muscles en glycogène. Avant ces recherches, le régime gras semblait préférable parce que, à poids égal, les graisses dégageaient un tiers de calories de plus que la viande et les hydrates de carbone, et que, de plus, elles mettaient obstacle à la désassimilation des matériaux albuminoïdes.

———

La vaccination au lit du malade et le vaccin lyonnais (en collaboration avec le professeur J. COURMONT).

Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, avril 1902.

En vaccinant, systématiquement, tous les malades adultes entrant dans notre service hospitalier, et en nous plaçant dans des conditions de surveillance capables d'éviter toute supercherie de la part des sujets inoculés, nous avons obtenu des revaccinations suivies de succès dans 50 % des cas. Auparavant, nos inoculations étaient très rarement couronnées de succès.

Ce simple fait montre combien il est nécessaire d'apporter une vive attention à l'opération si simple de la revaccination appliquée à la population flottante de nos hôpitaux, population chez laquelle on a à lutter contre les préjugés et la mauvaise volonté. Il montre encore le nombre considérable de sujets adultes hospitalisés qui sont en état de réceptivité varioleuse et comporte, par suite, de sérieuses déductions prophylactiques.

V. — VARIA

Analyses françaises et étrangères.

In *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, de 1900 à 1910.

Province Médicale, depuis 1907.

Thérapie spécifique de la tuberculose (Bactériolysine, Vaccination préventive)

Leçon du prof. E. Maragliano, recueillie à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Lyon et publiée in *Province Médicale*, 26 février 1910.

TRAVAUX SOUS PRESSE OU EN PRÉPARATION

Etude critique sur la séro-agglutination bacillaire et l'oculo-réaction à la tuberculine dans la tuberculose.

Mémoire in *Volume Jubilaire* offert au Dr Philip, d'Edimbourg (sous presse).

Le rein chez les tuberculeux (en collaboration avec le professeur J. Teissier).

Un volume de 300 pages, bibliothèque de la Tuberculose, collection Chantemesse, Poncet, O. Doin, éditeurs.

Albuminurie expérimentale provoquée par divers extraits bacillaires et diverses tuberculines.

Différenciation de l'agglutinine tuberculeuse normale et spécifique.

Etc.

VI. — TRAVAUX FAITS SOUS NOTRE DIRECTION

Etude sur la péritonite tuberculeuse simulant l'appendicite.

Thèse de Sotty, Lyon 1901.

Etude expérimentale de l'action bactériologique de l'ozone.

Thèse de Droude, Lyon 1902.

L'ophtalmo-réaction à la tuberculine en clinique humaine.

Thèse de Debombourg, Lyon 1907.

Etiologie et pathogénie des troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde. Quelques recherches cliniques et expérimentales.

Thèse de Maupin, Lyon 1907.

Esai sur la myocardite typhique.

Thèse de Lagoanère, Lyon 1908.

TABLE DES MATIÈRES